

Rec PTO 10 JAN 2005
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10/520660
PCT/JPO3/08654
08.07.03

REC'D 25 JUL 2003
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 7月10日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-200879
[ST.10/C]: [JP2002-200879]

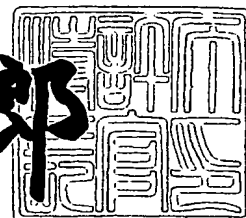
出 願 人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2003年 6月20日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3048775

【書類名】 特許願
 【整理番号】 ONP4239
 【提出日】 平成14年 7月10日
 【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿
 【国際特許分類】 A61K 31/4965
 A61K 31/498
 C07D241/10
 C07D241/34

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 巾下 広

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 小久保 雅也

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 柴山 史朗

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 多田 秀明

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 佐川 健二

【特許出願人】

【識別番号】 000185983
 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
 【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社
 【代表者】 松本 公一郎

【代理人】

【識別番号】 100081086
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久
 【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100117732
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 小澤 信彦
 【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100121050
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 林 篤史
 【電話番号】 03(3669)7714

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731
 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0209021

【プルーフの要否】 要

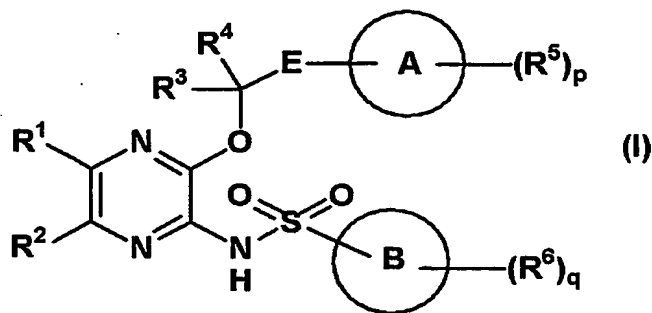
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



【式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して

- (1) 水素原子、
 - (2) C 1 ~ 8 アルキル基、
 - (3) C 2 ~ 8 アルケニル基、
 - (4) C 2 ~ 8 アルキニル基、
 - (5) ハロゲン原子、
 - (6) シアノ基、
 - (7) ニトロ基、
 - (8) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、
 - (9) $-\text{COOR}^9$ 、
 - (10) Cyc 1、または
 - (11) (a) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(b) $-\text{COOR}^9$ 、(c) $-\text{OR}^{10}$ 、(d) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、および (e) Cyc 1 から任意に選ばれる 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表すか、
- R^1 および R^2 は、一緒になって、C 3 ~ 4 アルキレン基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す。ただし、形成される炭素環は、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基、C 2 ~ 8 アルキニル基、C 1 ~ 8 アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基

によって置換されていてもよく（基中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、
- (4) C2～8アルキニル基、
- (5) Cyc2、
- (6) $-OR^{13}$ 、
- (7) (a) $-OR^{13}$ 、(b) $-NR^{14}R^{15}$ 、(c) $-NR^{16}COR^{17}$ 、(d) ハロゲン原子、(e) CF_3 、および(f) Cyc2から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表すか、

R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ原子として少なくとも1つの窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含有する3～8員の単環式複素環を表す。ただし、該複素環は、(a) C1～8アルキル基、(b) ハロゲン原子、(c) 水酸基、または(d) 水酸基によって置換されたC1～8アルキル基によって置換されていてもよく、

$R^{13} \sim R^{17}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、
- (4) C2～8アルキニル基、
- (5) Cyc1、または
- (6) Cyc1によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表し、

$R^9 \sim R^{12}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、

- (4) C₂～8アルキニル基、
- (5) Cyc₁、または
- (6) Cyc₁によって置換されたC₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基
またはC₂～8アルキニル基を表し、

Cyc₁は、C₃～15の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環、二環または三環式複素環を表す。ただし、Cyc₁は、1～5個のR¹⁸によって置換されていてもよく、

R¹⁸は、

- (1) C₁～8アルキル基、
- (2) C₂～8アルケニル基、
- (3) C₂～8アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ基、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) トリフルオロメトキシ基、
- (9) -OR¹⁹、
- (10) -SR²⁰、
- (11) -NR²¹R²²、
- (12) -COR²³、
- (13) -COOR²⁴、
- (14) -NR²⁵COR²⁶、
- (15) -CONR²⁷R²⁸、
- (16) Cyc₂、または
- (17) (a) ハロゲン原子、(b) シアノ基、(c) ニトロ基、(d) トリフルオロメチル基、(e) トリフルオロメトキシ基、(f) -OR¹⁹、(g) -SR²⁰、(h) -NR²¹R²²、(i) -COR²³、(j) -COOR²⁴、(k) -NR²⁵COR²⁶、(l) -CONR²⁷R²⁸、および(m) Cyc₂から任意に選

ばれる 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基を表し、

$R^{19} \sim R^{28}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C 1～8 アルキル基、
- (3) C 2～8 アルケニル基、
- (4) C 2～8 アルキニル基、
- (5) Cyc 2、または
- (6) Cyc 2 によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基を表し、

Cyc 2 は、C 3～8 の単環式炭素環またはヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の単環式複素環を表す。ただし、Cyc 2 は、1～5 個の R^{29} によって置換されていてもよく、

R^{29} は、

- (1) C 1～8 アルキル基、
- (2) C 2～8 アルケニル基、
- (3) C 2～8 アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ基、
- (6) ニトロ基、
- (7) 水酸基を表す。)、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子または C 1～8 アルキル基を表し、

E は単結合または C 1～6 アルキレン基を表す。ただし、該アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{30}-$ によって置換されていてもよく、

R^{30} は、

- (1) C 1～8 アルキル基、
- (2) C 2～8 アルケニル基、

(3) C 2～8 アルキニル基、

(4) フェニル基、または

(5) フェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表し、

環 A は、C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～15 員の単環、二環または三環式複素環を表し、

R⁵は、

(1) C 1～8 アルキル基、

(2) C 2～8 アルケニル基、

(3) C 2～8 アルキニル基、

(4) ハロゲン原子、

(5) シアノ基、

(6) ニトロ基、

(7) トリフルオロメチル基、

(8) トリフルオロメトキシ基、

(9) -OR³¹、

(10) -NR³²R³³、

(11) -NR³⁴COR³⁵、

(12) Cyc 3、または

(13) (a) ハロゲン原子、(b) シアノ基、(c) ニトロ基、(d) トリフルオロメチル基、(e) トリフルオロメトキシ基、(f) -OR³¹、(g) -NR³²R³³、(h) -NR³⁴COR³⁵、および (i) Cyc 3 から任意に選ばれる 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基を表し、

R³¹～R³⁵は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) C 1～8 アルキル基、

(3) C 2～8 アルケニル基、

(4) C 2～8 アルキニル基、

(5) Cyc 3、または

(6) (a) Cyc 3、(b) $-OR^{36}$ 、および (c) $-NR^{37}R^{38}$ から任意に選ばれる基 1～5 個によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基を表し、

$R^{36} \sim R^{38}$ は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) C 1～8 アルキル基、

(3) $-OR^{39}$ 、または

(4) $-NR^{40}R^{41}$ を表し、

$R^{39} \sim R^{41}$ は、それぞれ独立して、水素原子または C 1～8 アルキル基を表し

Cyc 3 は C 3～8 の単環式炭素環またはヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の単環式複素環を表し、

環 B は、C 3～8 の単環式炭素環またはヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の単環式複素環を表し、

R^6 は、

(1) C 1～8 アルキル基、

(2) C 2～8 アルケニル基、

(3) C 2～8 アルキニル基、

(4) ハロゲン原子、

(5) シアノ基、

(6) ニトロ基、

(7) トリフルオロメチル基、

(8) トリフルオロメトキシ基、

(9) $-OR^{42}$ 、または

(10) $-NR^{43}R^{44}$ を表し、

$R^{42} \sim R^{44}$ は、それぞれ独立して、水素原子または C 1～8 アルキル基を表し

p および q はそれぞれ独立して、0 または 1～5 の整数を表す。]

で示されるピラジン誘導体またはそれらの非毒性塩。

【発明の詳細な説明】

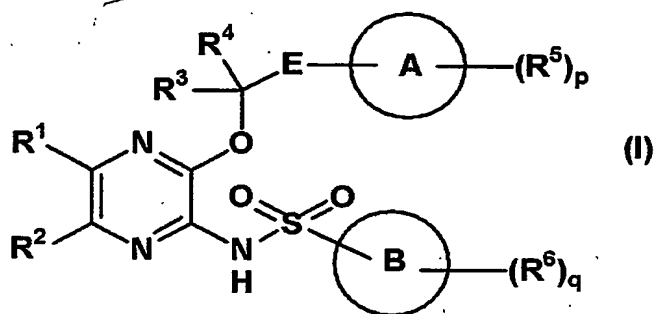
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ピラジン誘導体に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

【化 2】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。) で示されるピラジン誘導体、それらの非毒性塩、それらの製造方法またはそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

【発明の背景】

ケモカインは内因性の白血球走化性・活性化作用を有する塩基性でヘパリン結合性の強い蛋白質であることが知られていた。現在では、ケモカインは炎症・免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生・生理的条件下でのリンパ球のホーミング・血球前駆細胞・体細胞の移動にも関わると思われるようになっている。

【0003】

血球細胞は種々のサイトカインによりその分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内で炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟などはある特定の部位において行われている。すなわち、必要とされる種々の細胞が移動によってあ

る特定の部位に集積することで、一連の炎症・免疫反応が起こる訳である。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0004】

生体内での血球細胞の移動は、まず発生過程でAGM領域に始まる造血が、胎児肝を経て骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝・骨髄から胸腺へT細胞・胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し胸腺環境で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえ、活性化・分化した皮膚のランゲルハンス細胞は局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管・血管を経て再びリンパ節にホーミングする。また、骨髄より胸腺を経ないでB細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、樹状細胞が移動、分化し、免疫反応に関与する。

【0005】

ケモカインはこのような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞に特異的に発現しており（J. Immunol. 161, 5111(1998)参照）、Th2細胞の関わる免疫・炎症反応が誘導される局所へのTh2細胞の遊走に重要な役割を担うことが知られている。またTh1細胞での役割も否定される確証は示されていない。マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を抑制し、気道過敏性を抑制した（J. Immunol., 163, 403(1999)参照）。マウスOVA誘発気道過敏症モデルにおいて、抗TARC抗体は気道への好酸球やリンパ球の浸潤を抑制すると同時に気道過敏性を抑制した（J. Immunol., 166, 2055(2001)参照）。Nc/Ngaマウスを用いた検討では、アトピー性皮膚炎様の病変部におけるTARC量およびMDC量の上昇が認められた（J. Clin. Invest., 104, 1097(1999)参照）。ヒトの病態におけるCCR4の関与については、アトピー性皮膚炎患者では、末梢血中CCR4陽性メモリーTリンパ球数が皮膚炎の重症度に応じて増加しており（J. Allergy Clin. Immunol. 107, 353(2001)参照）、血清中TARC量も重症度と相関した（J. Allergy Clin. Immunol., 107 535 (2001

参照)。喘息患者でも血清中および誘発喀痰中のTARC量が増加していた (Allergy, 57, 173 (2002)参照)。血中MDC濃度はアトピー性皮膚炎やセザリ－症候群などのTh2疾患では高かった (Eur. J. Immunol. 30, 201(2000)参照)。

【0006】

アレルギー疾患以外の炎症性疾患との関連性を示唆する報告も多く、ループス腎炎の患部でCCR4陽性細胞が選択的に集積していた (Arthritis Rheum., 46, 735 (2002)参照)。クローン病の患部でTARCおよびMDCの発現が高まっていた (Eur. Cytokine Netw., 12, 468 (2001)参照)。全身性エリテマトーデス患者の末梢血CD4陽性細胞におけるCCR4発現が健常者に比較して亢進していた (J. Leuko. Biol., 70, 749(2001)参照)。

【0007】

またケモカインは種々の細胞の移動以外の免疫反応においても、様々な役割を果たすことが知られている。CCR4欠損マウスを用いた検討では、高用量のLPSショックにおける致死率が、野生型に比較して低下し、さらにLPS投与後の血中TNF α 、IL-1 β 、MIP-1 α 量の減少も確認された。また、ラット劇症肝炎モデル (P.acnes+LPS) において、抗TARC抗体は血中ALT量の上昇および肝臓中TNF α 、FasLの発現の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933(1998)参照)。CCR4が活性化T細胞と樹状細胞との結合に寄与していることが示された (J. Immunol., 167, 4791(2001)参照)。さらに、TARCおよびMDCがCCR4を介して血小板凝集を引き起こすことも (Thrombosis Research, 101, 279(2001)参照)、これらのケモカインおよびケモカインレセプターの多様な生理活性の1つである。

【0008】

このようにケモカインおよびケモカイン受容体は、ケモカイン受容体が種々の特異的な細胞の特異的な時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症・免疫反応の制御に大きく関与している。

【0009】

以上のことから、CCR4受容体アンタゴニストは、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎（蕁麻疹を含む）、接触皮膚炎、アレルギー（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、脾炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、白血病を含む悪性新生物、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群などのウイルス性疾患に対する予防および／または治療剤として有用であると考えられる。また、抗血小板剤として、慢性動脈閉塞症、虚血性脳血管障害、狭心症、心筋梗塞に対する予防および／または治療剤、または血管手術後の血流維持を目的とした利用が考えられる。

【0010】

【従来技術】

WO00/46203号明細書には、一般式(X)

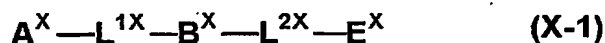
【化3】



(式中、 J^X は芳香環部分を表し；

M^X はG蛋白共役レセプター相互作用部分を表す。)で示される化合物がG蛋白共役レセプターに結合する旨の記載がある。より具体的な化合物として、一般式(X-1)

【化4】



(式中、 A^X は置換されていてもよいアルキル、アリール、ヘテロアリール等を表し；

L^{1X} はO、S、CHOH、 $O(CH_2)_{nX}$ 等を表し；

nX は0、1、2または3を表し；

B^X は置換されていてもよいヘテロ原子を0～3個含んでいてもよい5～7員芳香環を表し；

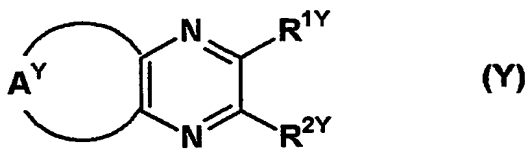
L^{2X} は $CH_2C=O$ 、 $NHC=O$ 、 $OC=O$ 等を表し；

E^X はG蛋白共役レセプター相互作用部分を表す。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がG蛋白共役レセプターに結合する旨の記載がある。

【0011】

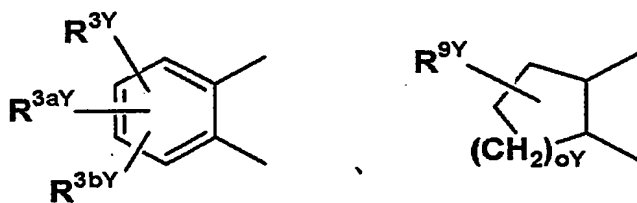
また、WO99/42463号明細書には、一般式(Y)

【化5】



(式中、 A^Y は、

【化6】



等を表し；

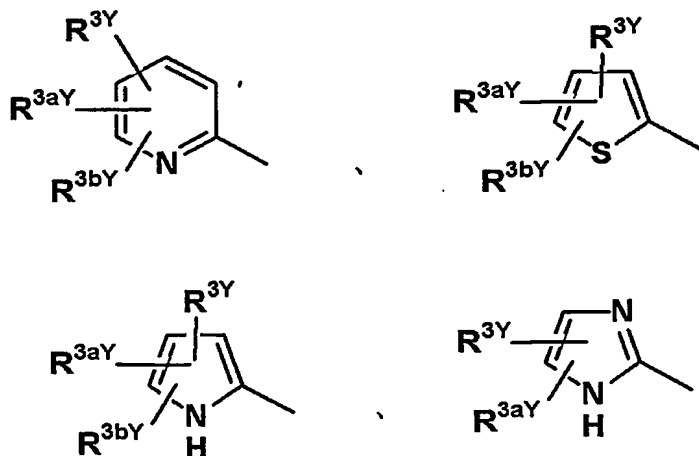
R^{3Y} 、 R^{3aY} および R^{3bY} はそれぞれ独立して、水素、アルキル等を表し；

o^Y は1または2の整数を表し；

R^{9Y} は水素、アルキルを表し；

R^{1Y} はアルコキシ、ハロゲン、

【化7】



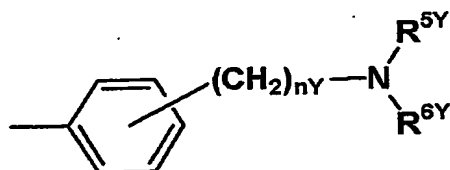
等を表し；

R^{2Y} は CF_3 、 $-NR^{10Y}R^{11Y}$ 等を表し；

R^{10Y} は水素、アルキル、アラルキルを表し；

R^{11Y} は

【化 8】



等を表し；

nY は0または1を表し；

R^{5Y} および R^{6Y} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル等を表す。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がIL-8レセプター(CXCR1およびCXCR2)アゴニストとして有用である旨の記載がある。

【0012】

しかしながら、現在までCCR4受容体アンタゴニスト作用を有する低分子化合物は、WO02/30357号およびWO02/30358号のみであり、ピラジン誘導体に関しては、全く報告されていない。

【0013】

【問題を解決するための手段】

本発明者らは、CCR4受容体アンタゴニストを見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で示されるピラジン誘導体またはそれらの非毒性塩が、目的を達成することを見い出し、本発明を完成した。

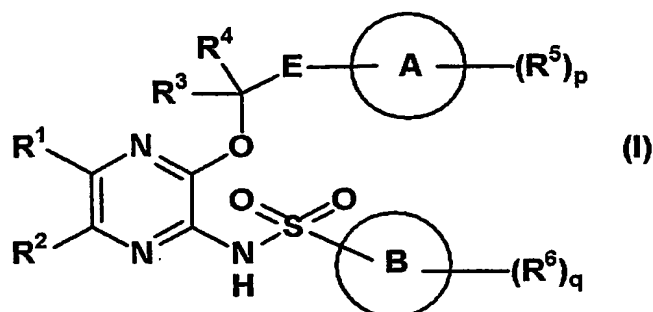
【0014】

【発明の開示】

本発明は、

i) 一般式(I)

【化9】



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、
- (4) C2～8アルキニル基、
- (5) ハロゲン原子、
- (6) シアノ基、
- (7) ニトロ基、
- (8) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、
- (9) $-\text{COOR}^9$ 、
- (10) Cyc1、または
- (11) (a) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(b) $-\text{COOR}^9$ 、(c) $-\text{OR}^{10}$ 、(d) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、および(e) Cyc1から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表すか、

R^1 および R^2 は、一緒になって、C3～4アルキレン基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す。ただし、形成される炭素環は、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基によって置換されていてもよく(基中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、

- (4) C2～8アルキニル基、
- (5) Cyc2、
- (6) -OR¹³、
- (7) (a) -OR¹³、(b) -NR¹⁴R¹⁵、(c) -NR¹⁶COR¹⁷、(d) ハロゲン原子、(e) CF₃、および(f) Cyc2から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表すか、

R⁷およびR⁸は、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロ原子として少なくとも1つの窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含有する3～8員の単環式複素環を表す。ただし、該複素環は、(a) C1～8アルキル基、(b) ハロゲン原子、(c) 水酸基、または(d) 水酸基によって置換されたC1～8アルキル基によって置換されていてもよく、

R¹³～R¹⁷は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、
- (4) C2～8アルキニル基、
- (5) Cyc1、または
- (6) Cyc1によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表し、

R⁹～R¹²は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、
- (4) C2～8アルキニル基、
- (5) Cyc1、または
- (6) Cyc1によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表し、

Cyc1は、C3～15の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環、二環または三環式複素環を表す。ただし、Cyc1は、1～5個の R^{18} によって置換されていてもよく、

R^{18} は、

- (1) C1～8アルキル基、
- (2) C2～8アルケニル基、
- (3) C2～8アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ基、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) トリフルオロメトキシ基、
- (9) $-OR^{19}$ 、
- (10) $-SR^{20}$ 、
- (11) $-NR^{21}R^{22}$ 、
- (12) $-COR^{23}$ 、
- (13) $-COOR^{24}$ 、
- (14) $-NR^{25}COR^{26}$ 、
- (15) $-CONR^{27}R^{28}$ 、
- (16) Cyc2、または
- (17) (a) ハロゲン原子、(b) シアノ基、(c) ニトロ基、(d) トリフルオロメチル基、(e) トリフルオロメトキシ基、(f) $-OR^{19}$ 、(g) $-SR^{20}$ 、(h) $-NR^{21}R^{22}$ 、(i) $-COR^{23}$ 、(j) $-COOR^{24}$ 、(k) $-NR^{25}COR^{26}$ 、(l) $-CONR^{27}R^{28}$ 、および(m) Cyc2から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表し、

$R^{19} \sim R^{28}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、

- (2) C 1～8 アルキル基、
- (3) C 2～8 アルケニル基、
- (4) C 2～8 アルキニル基、
- (5) C y c 2、または
- (6) C y c 2 によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基
または C 2～8 アルキニル基を表し、

C y c 2 は、C 3～8 の単環式炭素環またはヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の単環式複素環を表す。ただし、C y c 2 は、1～5 個の R^{29} によって置換されていてもよく、

R^{29} は、

- (1) C 1～8 アルキル基、
- (2) C 2～8 アルケニル基、
- (3) C 2～8 アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ基、
- (6) ニトロ基、
- (7) 水酸基を表す。)、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子または C 1～8 アルキル基を表し、

E は単結合または C 1～6 アルキレン基を表す。ただし、該アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{30}-$ によって置換されていてもよく、

R^{30} は、

- (1) C 1～8 アルキル基、
- (2) C 2～8 アルケニル基、
- (3) C 2～8 アルキニル基、
- (4) フェニル基、または
- (5) フェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表し、

環 A は、C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環、二環または三環式複素環を表し、

R^5 は、

- (1) C1～8アルキル基、
- (2) C2～8アルケニル基、
- (3) C2～8アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ基、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) トリフルオロメトキシ基、
- (9) $-OR^{31}$ 、
- (10) $-NR^{32}R^{33}$ 、
- (11) $-NR^{34}COR^{35}$ 、
- (12) Cyc3、または
- (13) (a) ハロゲン原子、(b) シアノ基、(c) ニトロ基、(d) トリフルオロメチル基、(e) トリフルオロメトキシ基、(f) $-OR^{31}$ 、(g) $-NR^{32}R^{33}$ 、(h) $-NR^{34}COR^{35}$ 、および(i) Cyc3から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表し、

$R^{31} \sim R^{35}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル基、
- (3) C2～8アルケニル基、
- (4) C2～8アルキニル基、
- (5) Cyc3、または
- (6) (a) Cyc3、(b) $-OR^{36}$ 、および(c) $-NR^{37}R^{38}$ から任意に選ばれる基1～5個によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表し、

$R^{36} \sim R^{38}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C 1～8アルキル基、
- (3) $-OR^{39}$ 、または
- (4) $-NR^{40}R^{41}$ を表し、

$R^{39} \sim R^{41}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表し

Cyc 3はC 3～8の単環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の単環式複素環を表し、

環Bは、C 3～8の単環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の単環式複素環を表し、

R^6 は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ基、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) トリフルオロメトキシ基、
- (9) $-OR^{42}$ 、または
- (10) $-NR^{43}R^{44}$ を表し、

$R^{42} \sim R^{44}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表し

pおよびqはそれぞれ独立して、0または1～5の整数を表す。]

で示されるピラジン誘導体またはそれらの非毒性塩、

ii) それらの非毒性塩の製造方法、または

iii) それらの非毒性塩を有効成分として含有する薬剤に関する。

【0015】

本明細書中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0016】

C2～8アルケニル基としては、二重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルキレン基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0017】

C2～8アルキニル基としては、三重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルキレン基を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0018】

ハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子が挙げられる。

C3～4アルキレン基としては、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

C1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0019】

ヘテロ原子として少なくとも1つの窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含有する

3～8員の単環式複素環には、ヘテロ原子として少なくとも1つの窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含有する3～8員の単環式複素環アリール、その一部または全部飽和されていてもよい複素環アリールが含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

【0020】

C3～15の単環、二環または三環式炭素環には、C3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環アリー

ルが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。

【0021】

ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環には、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、その一部または全部飽和されていてもよい複素環アリールが含まれる。

【0022】

ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリ

ン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

【0023】

さらに、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式複素環アリアルとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒ

ドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジ

ベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

【0024】

C3～8の単環式炭素環には、C3～8の単環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環アリールが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

【0025】

ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環には、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール、その一部または全部飽和されていてもよい複素環アリールが含まれる。ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。

【0026】

さらに、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む、一部または全部飽和された3～8員の単環式複素環アリールとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリ

ジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ペペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

【0027】

C1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびそれらの異性体である。

【0028】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0029】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【化10】



は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表し、

【化11】



は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表し、

【化12】



は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表し、

【化13】



は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表す。

【0030】

[塩]

本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリ

ウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

【0031】

本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物、四級アンモニウム塩、N-オキシドも含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。

【0032】

四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基(R^0 基は、C1~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表す。)によって四級化されたものを表す。

N-オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。

【0033】

本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、E、A環、B環、pおよびqが表すそれぞれの定義はいずれも好ましい。

R^1 および R^2 として好ましくは、水素原子、C1~8アルキル基、ハロゲン原子、Cyc1であり、より好ましくは、水素原子、C1~4アルキル基、ハロゲン原子またはC3~15の単環、二環または三環式炭素環である。特に好ましく

は、水素原子、メチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基である。さらに、 R^1 および R^2 が一緒になって表す $-CH=CH-CH=CH-$ も好ましい。

【0034】

Cyc1として好ましくは、C3～8の単環式炭素環またはヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環であり、より好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジンまたはモルホリンである。

【0035】

Cyc1の置換基である R^{18} として好ましくは、 $-NR^{21}R^{22}$ または $-COR^{23}$ であり、特に好ましくは、 $-NH_2$ または $-CHO$ である。

R^3 および R^4 として好ましくは、水素原子またはメチル基である。

Eとして好ましくは、単結合、C1～4アルキレン基またはC1～3アルキレンオキシ基である。特に好ましくは、単結合、メチレン基またはメチレンオキシ基である。

【0036】

A環として好ましくは、C3～10の単環または二環式炭素環またはヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環であり、より好ましくは、C3～10の単環または二環式炭素環アリールまたはヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環アリールまたはその一部が飽和されていてもよい複素環アリールである。特に好ましくは、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピラゾール、ジオキサインダンまたはベンゾジオキサンである。

【0037】

R^5 として好ましくは、C1～8アルキル基、 $-OR^{31}$ または $-NR^{32}R^{33}$ であり、より好ましくは、C1～4アルキル基、水酸基、C1～4アルコキシ基、 $-NR^{37}R^{38}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基によって置換されたC1～4オキシ基またはアミノ基である。特に好ましくは、メチル基、水酸基、メト

キシ基、2-ジメチルアミノエチルオキシ基またはアミノ基である。

【0038】

B環として好ましくは、C3～8の単環式炭素環またはヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環であり、より好ましくは、C3～8の単環式炭素環アリールまたはヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリールである。特に好ましくは、ベンゼンまたはピリジンである。

【0039】

R⁶として好ましくは、C1～8アルキル基、ハロゲン原子であり、より好ましくは、C1～4アルキル基、ハロゲン原子である。特に好ましくは、メチル基、フッ素原子、塩素原子または臭素原子である。

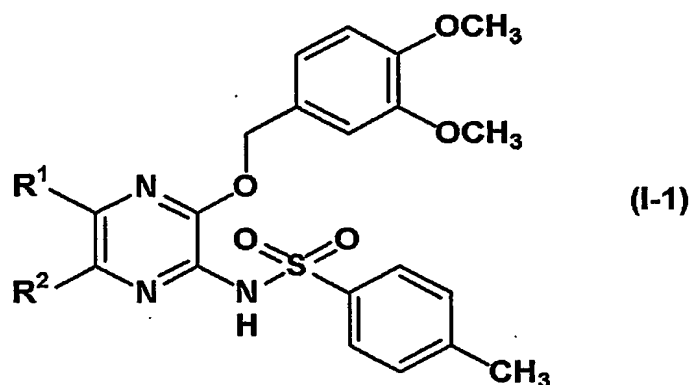
pとしては0、1または2が好ましい。

qとしては0または1が好ましい。

【0040】

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-1)

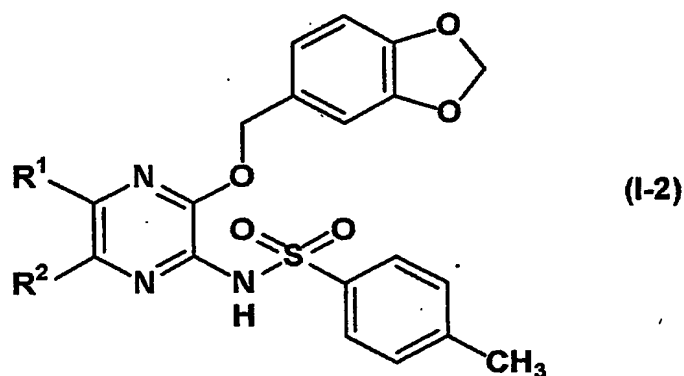
【化14】



(式中、R¹およびR²は前記と同じ意味を表す。)、

一般式(I-2)

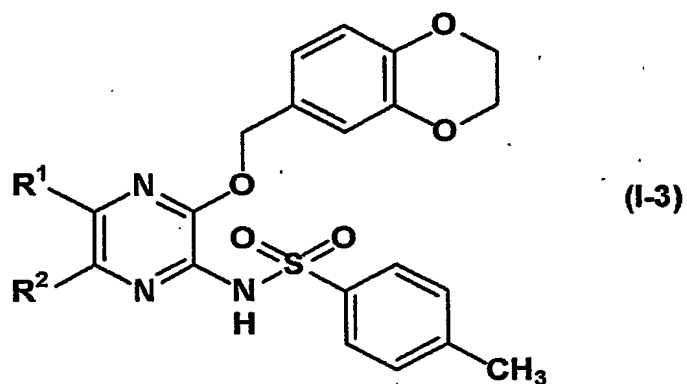
【化 15】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-3)

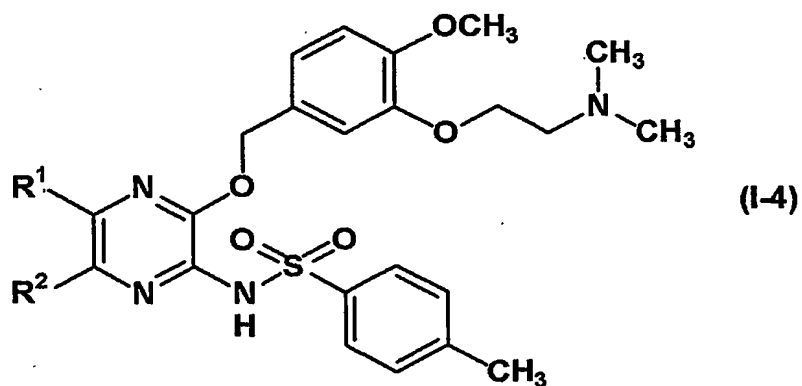
【化 16】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-4)

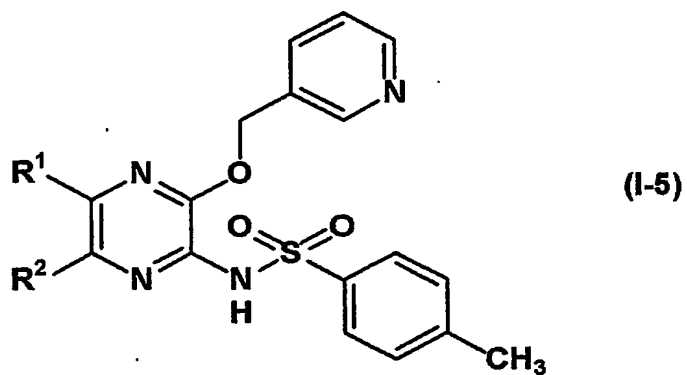
【化 17】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-5)

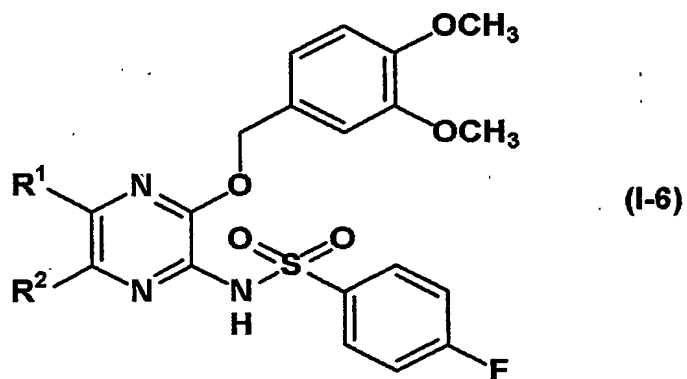
【化 18】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-6)

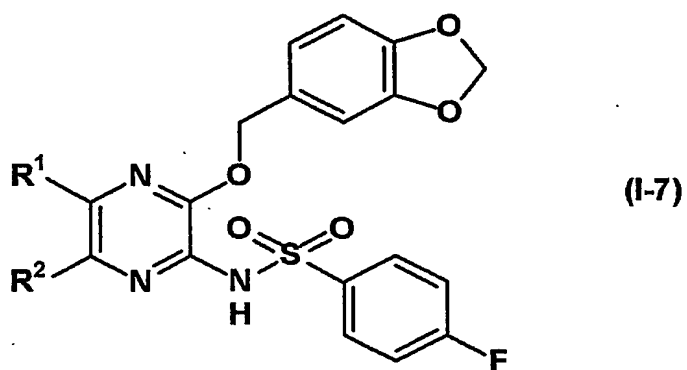
【化 19】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-7)

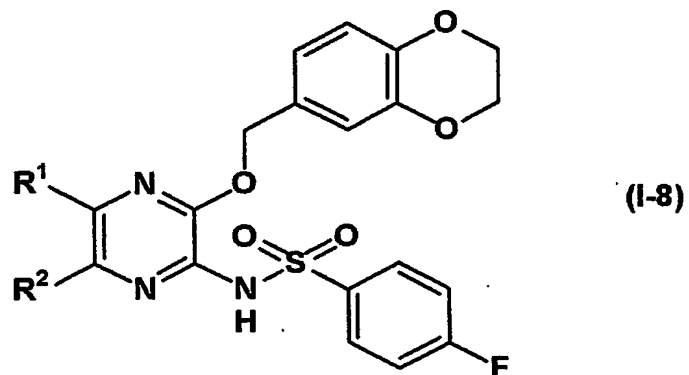
【化 20】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-8)

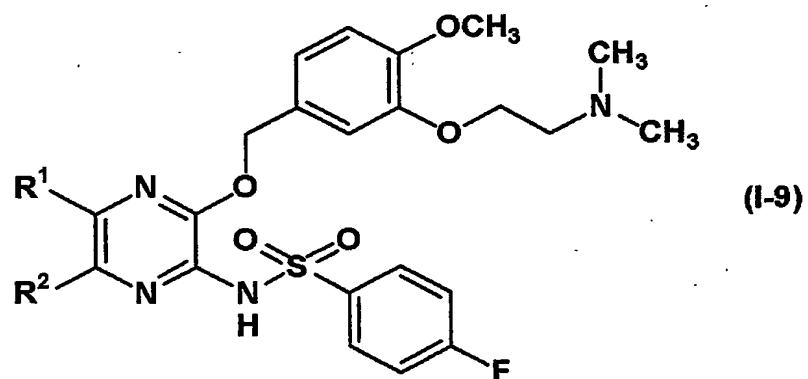
【化 2 1】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-9)

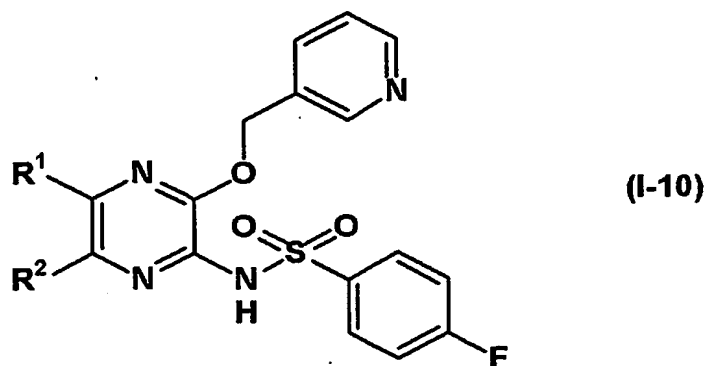
【化 2 2】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-10)

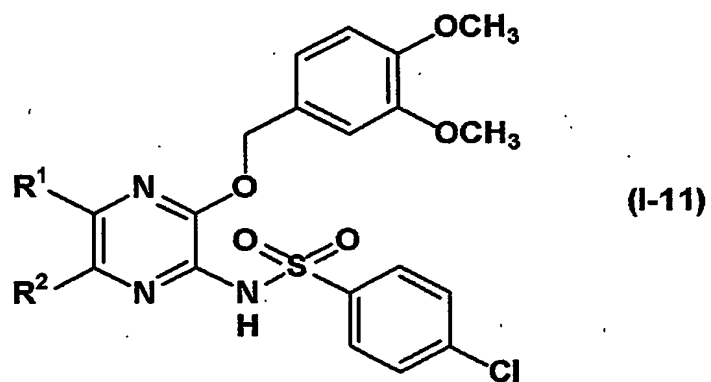
【化 2 3】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-11)

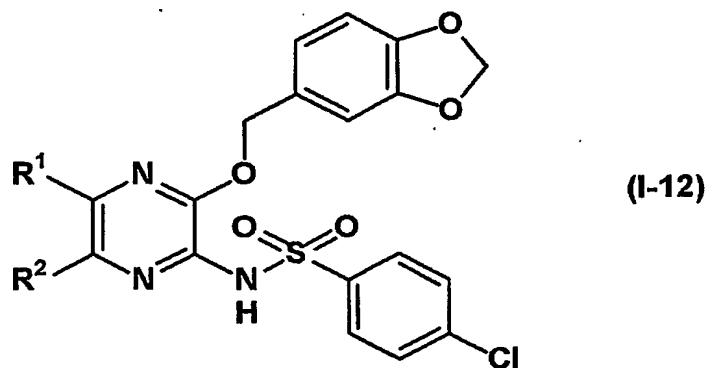
【化 2 4】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-12)

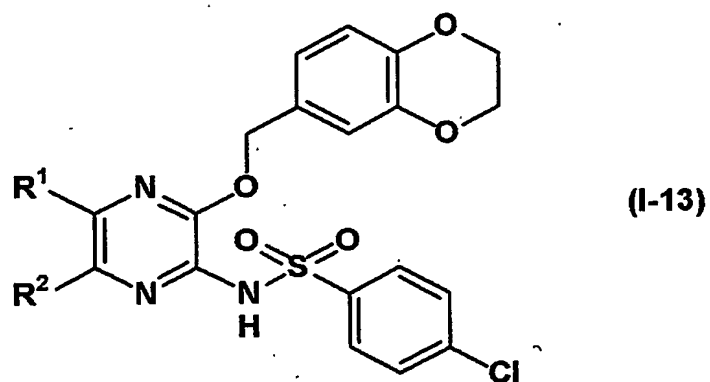
【化 2 5】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-13)

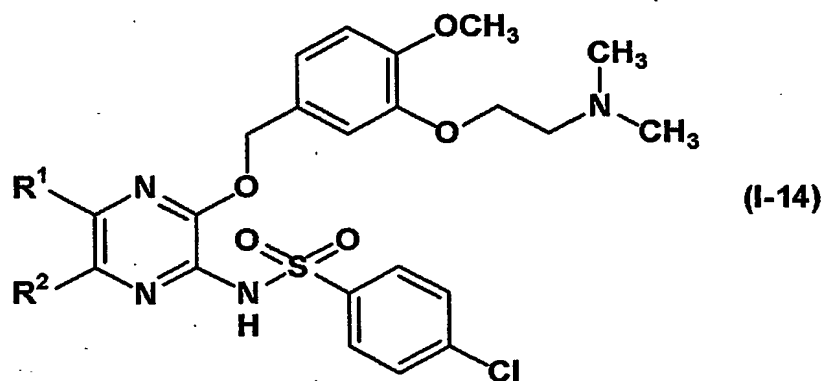
【化 2 6】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-14)

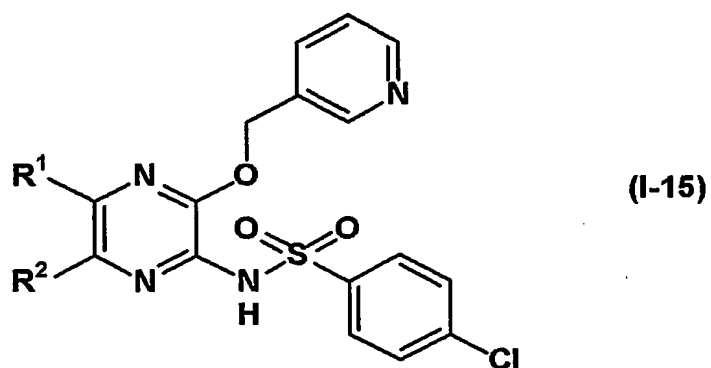
【化 2 7】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-15)

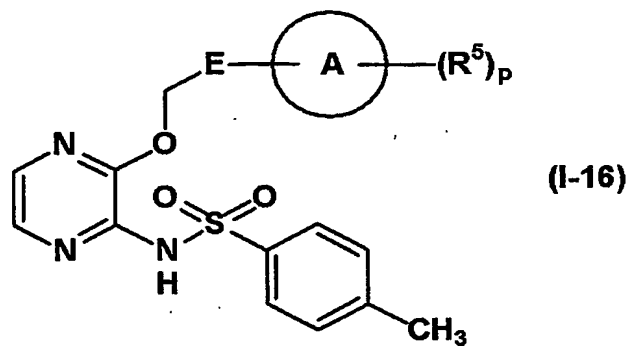
【化 2 8】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-16)

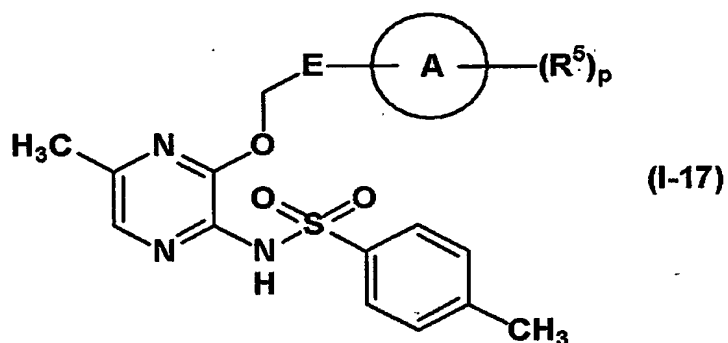
【化 29】



(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-17)

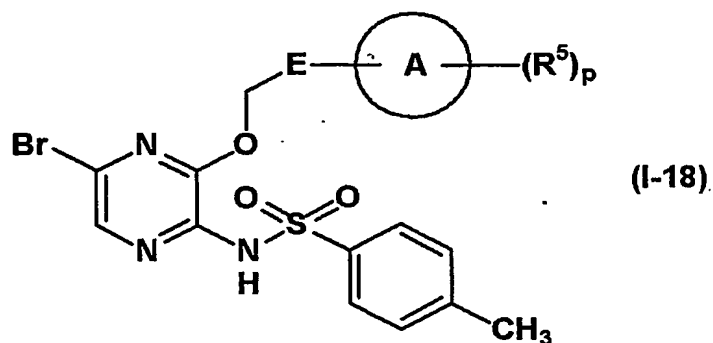
【化 30】



(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-18)

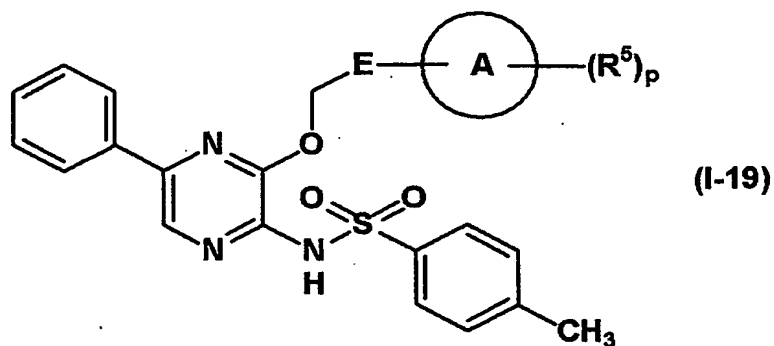
【化 31】



(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-19)

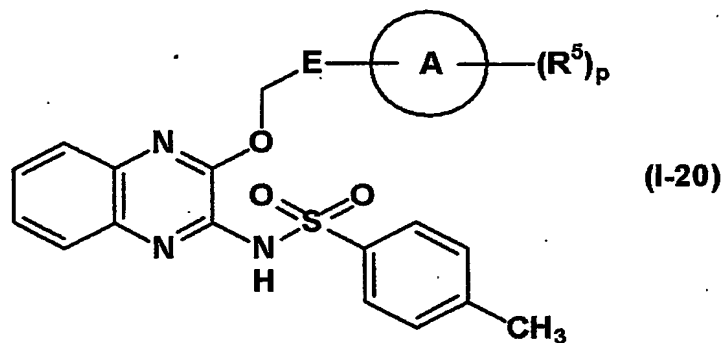
【化 3 2】



(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)

一般式 (I-20)

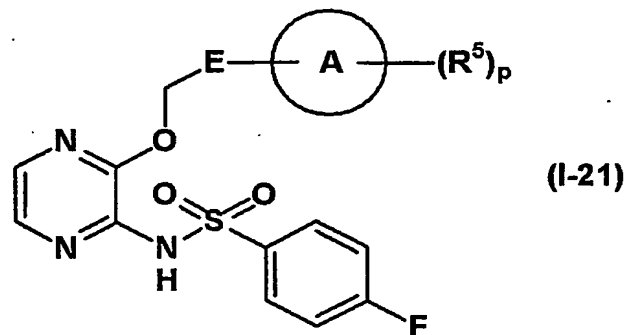
【化 3 3】



(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)

一般式 (I-21)

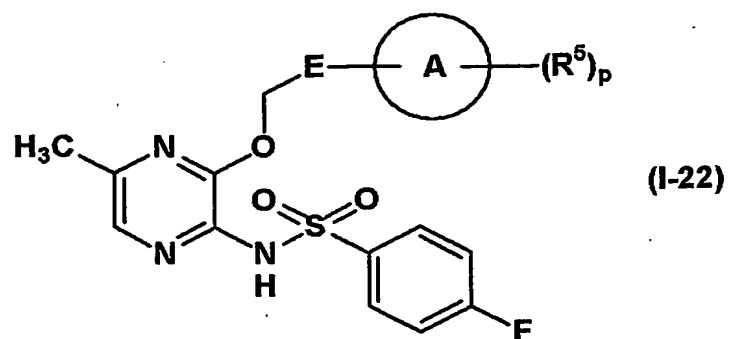
【化 3 4】



(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)

一般式 (I-22)

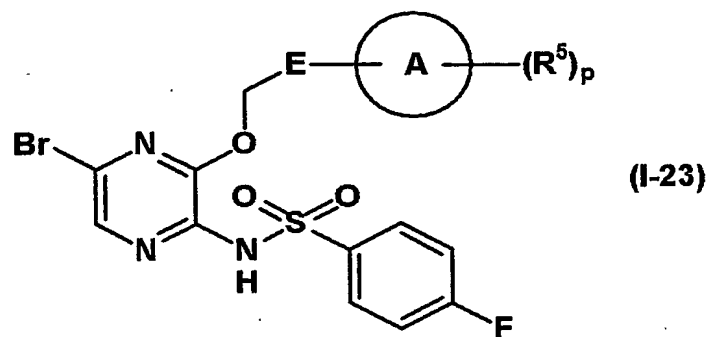
【化 3 5】



(式中、E、A環、 R^5 および p は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-23)

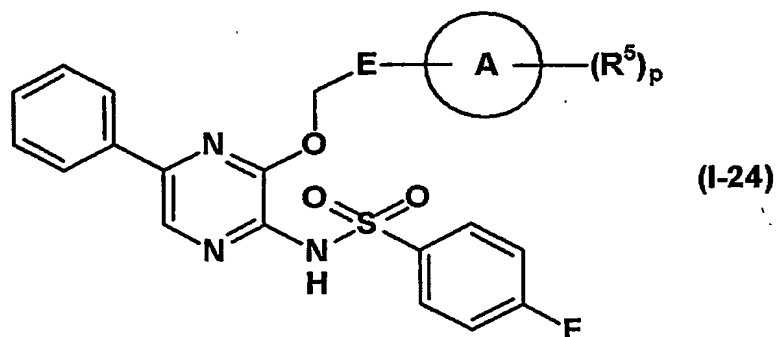
【化 3 6】



(式中、E、A環、 R^5 および p は前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-24)

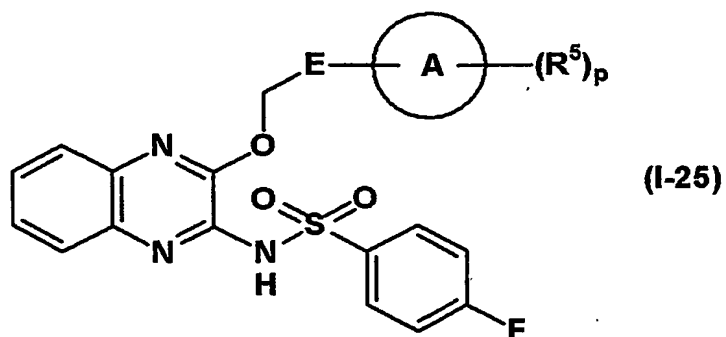
【化 3 7】



(式中、E、A環、 R^5 および p は前記と同じ意味を表す。)、

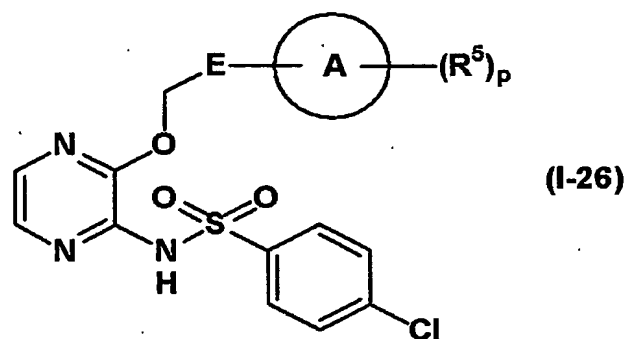
一般式 (I-25)

【化 38】



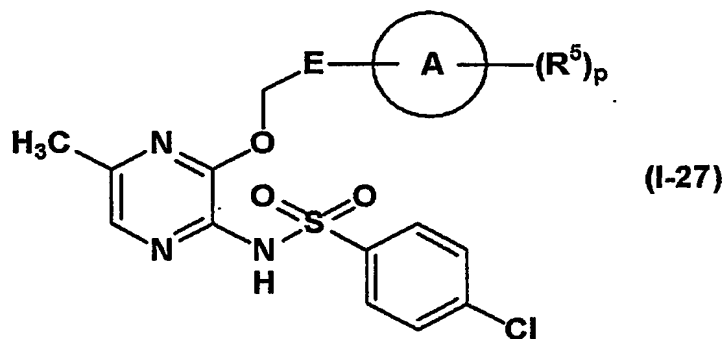
(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)、
一般式 (I-26)

【化 39】



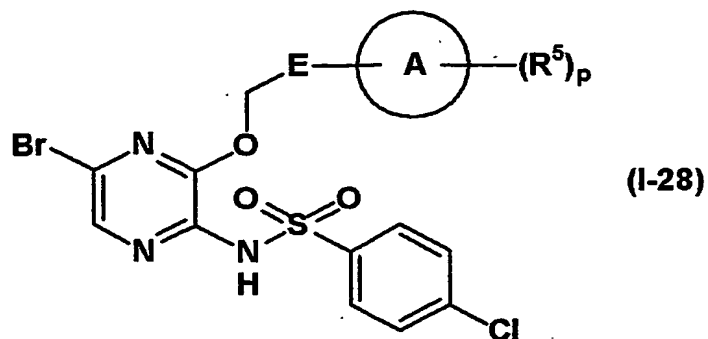
(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)、
一般式 (I-27)

【化 40】



(式中、E、A環、 R^5 およびpは前記と同じ意味を表す。)、
一般式 (I-28)

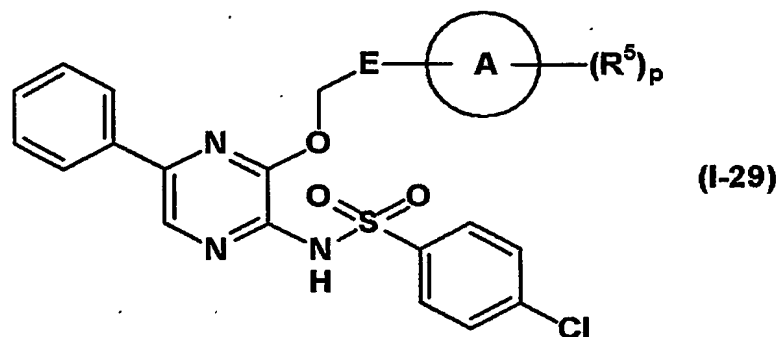
【化 4 1】



(式中、E、A環、R⁵およびpは前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-29)

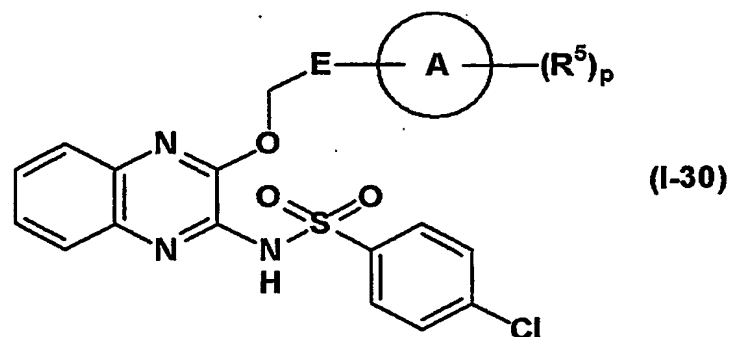
【化 4 2】



(式中、E、A環、R⁵およびpは前記と同じ意味を表す。)、

一般式 (I-30)

【化 4 3】



(式中、E、A環、R⁵およびpは前記と同じ意味を表す。)

で示されるピラジン誘導体またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

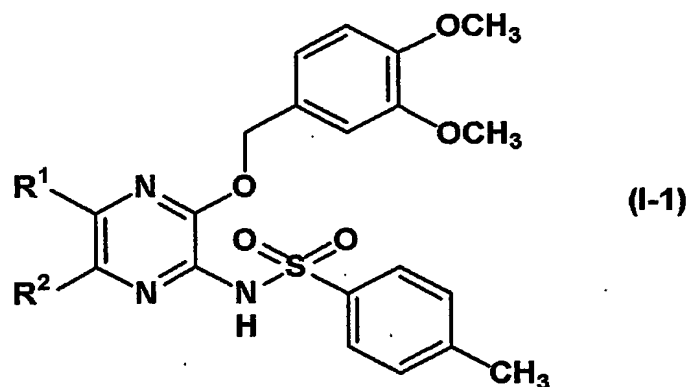
【0041】

本発明の具体的な化合物としては、下記表1～30に示される化合物、実施例

に記載の化合物、それらの非毒性塩が挙げられる。

【0042】

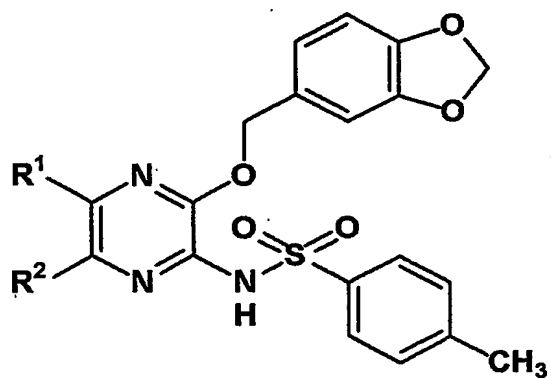
【表1】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0043】

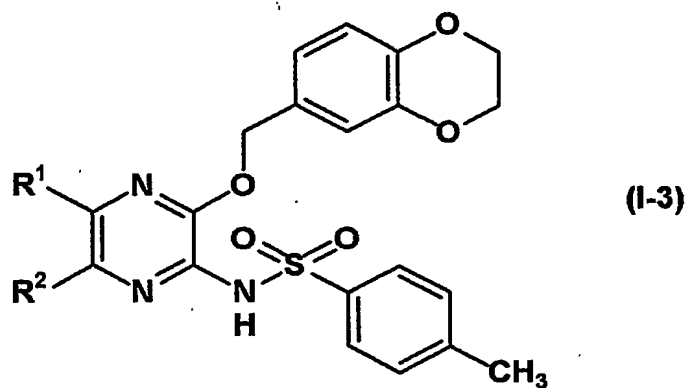
【表2】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0044】

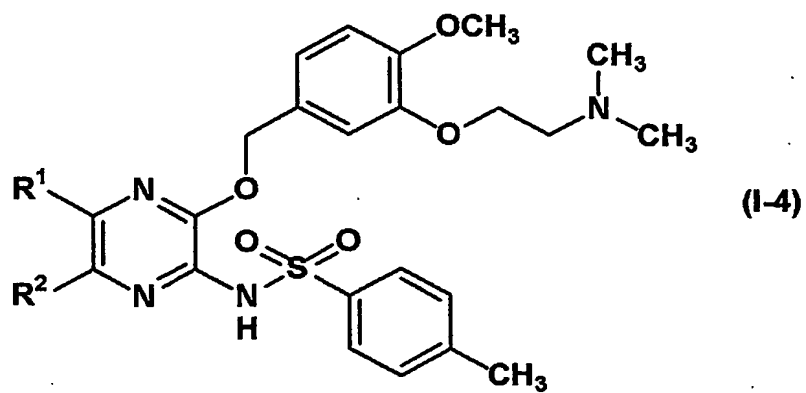
【表3】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0045】

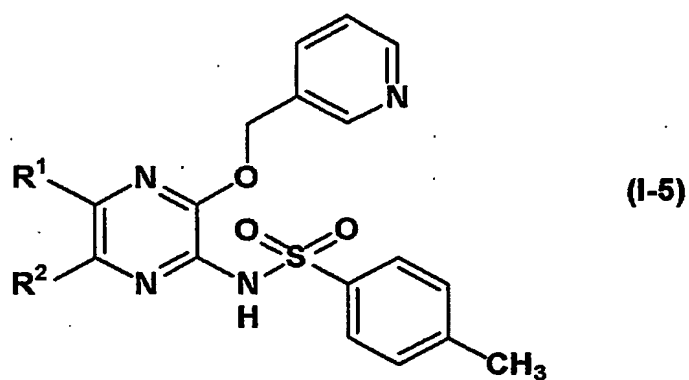
【表4】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0046】

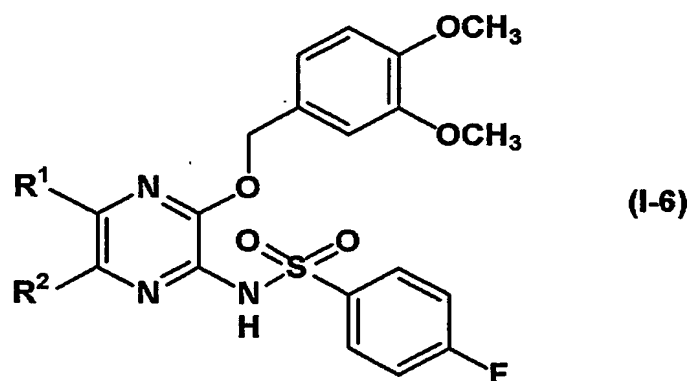
【表5】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0047】

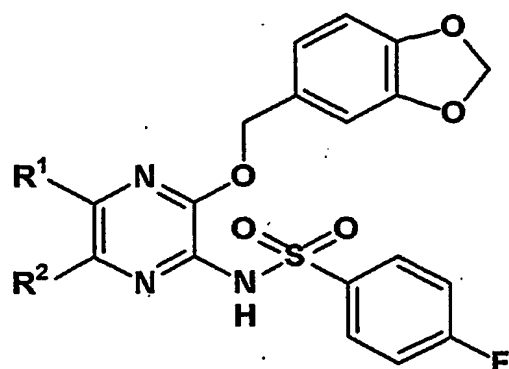
【表6】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0048】

【表7】

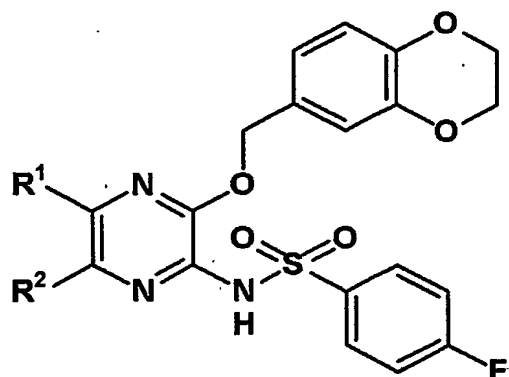


(I-7)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

【0049】

【表 8】

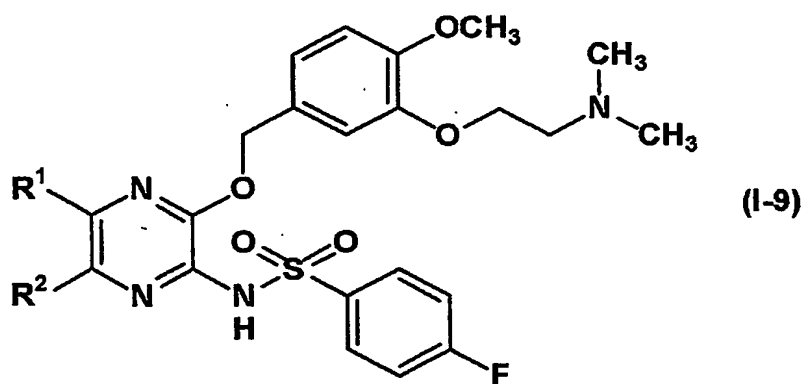


(I-8)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

【0050】

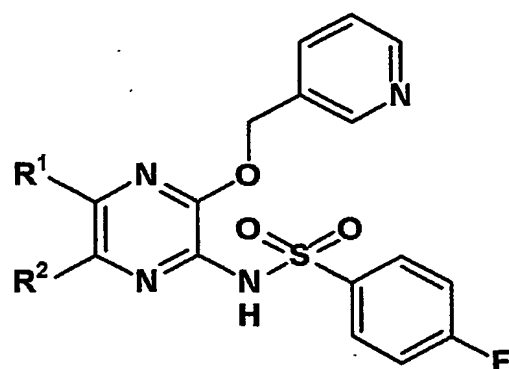
【表9】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0051】

【表10】

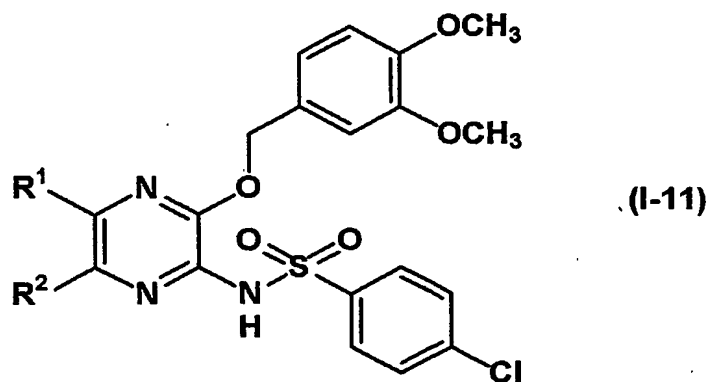


(I-10)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

【0052】

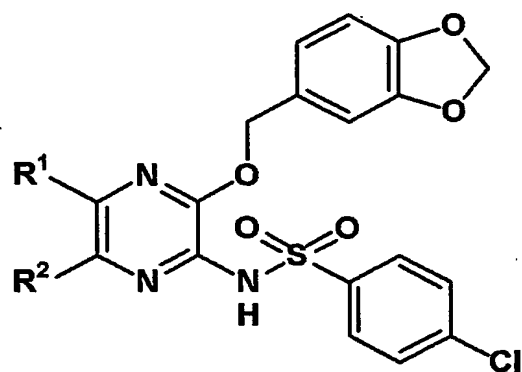
【表11】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0053】

【表12】

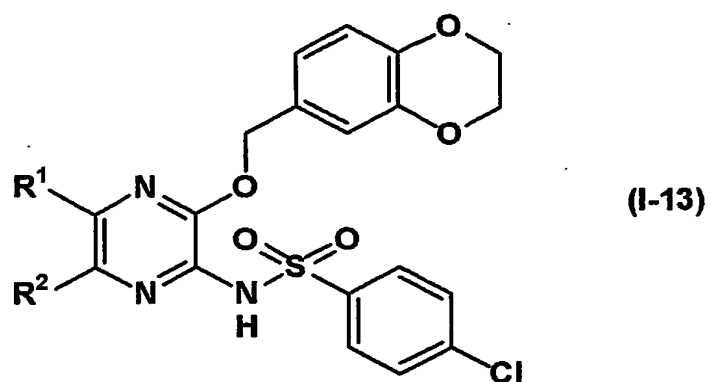


(I-12)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

【0054】

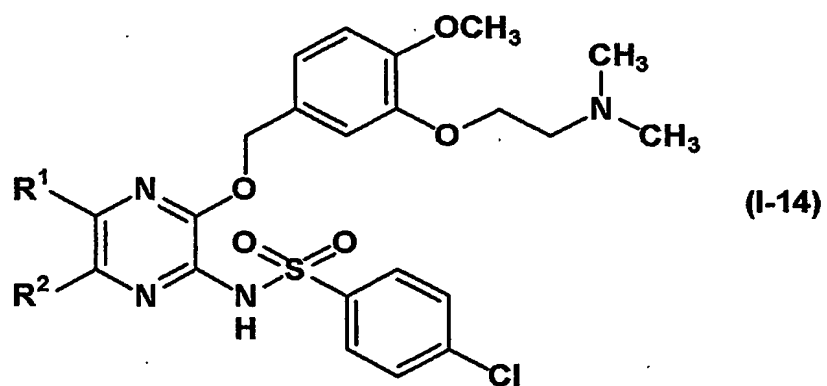
【表13】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10		-(CH ₂) ₃ -	20		-CH=CH-CH=CH-

【0055】

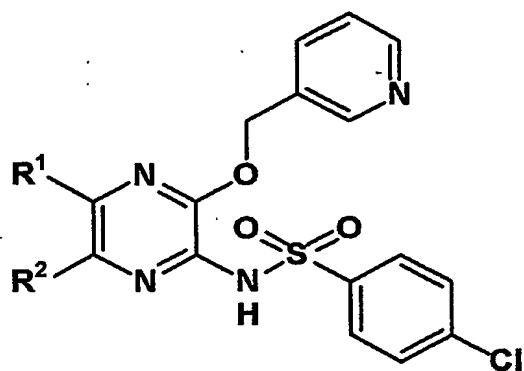
【表14】



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0056】

【表15】

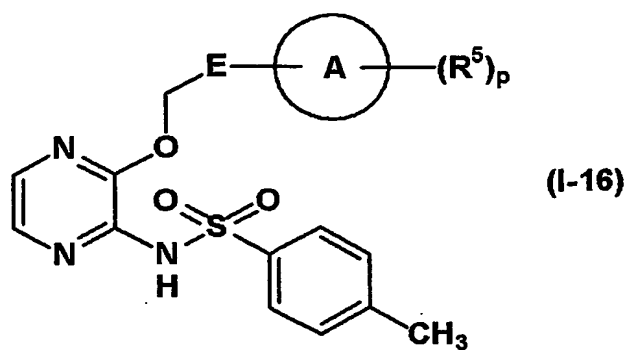


(I-15)

No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

【0057】

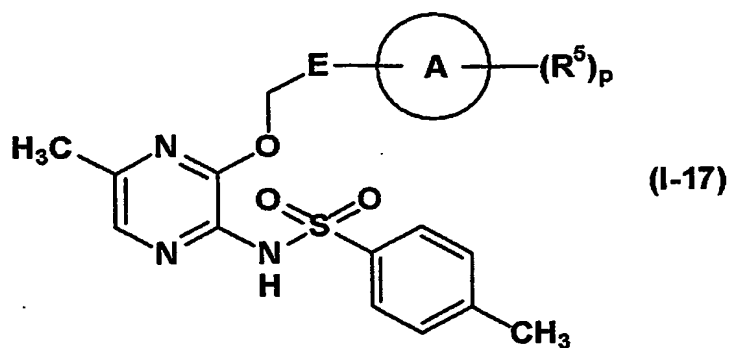
【表16】



No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0058】

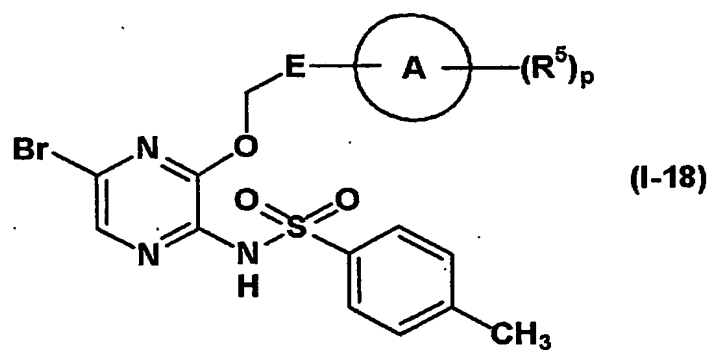
【表17】



No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0059】

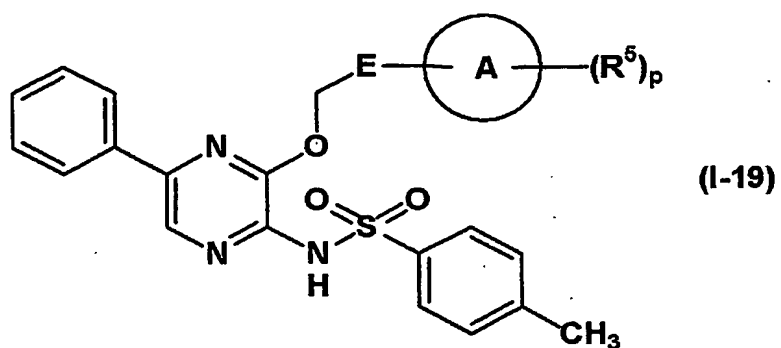
【表18】



No.	$\text{---E---} \bigcirc \text{A---} (\text{R}^5)_p$	No.	$\text{---E---} \bigcirc \text{A---} (\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0060】

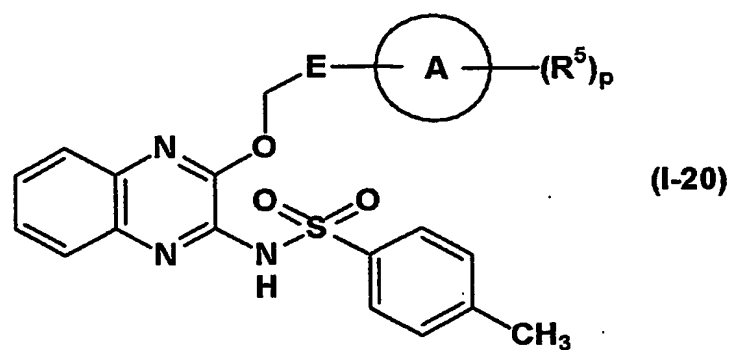
【表19】



No.		No.	
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0061】

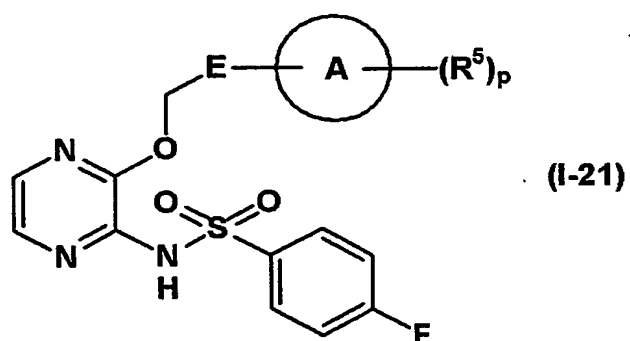
【表20】



No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0062】

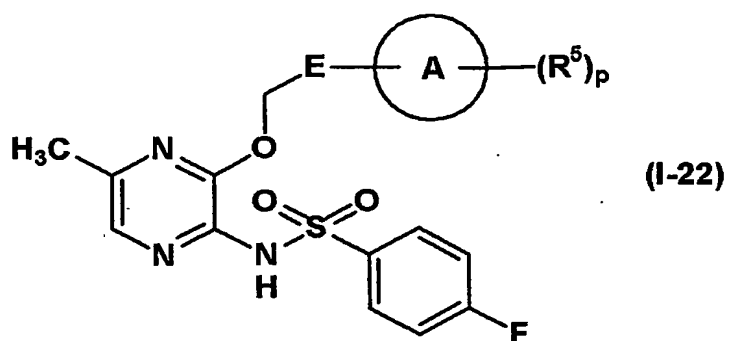
【表21】



No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0063】

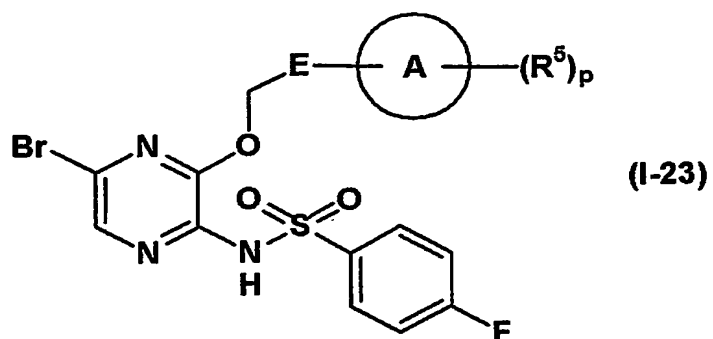
【表 22】



No.		No.	
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0064】

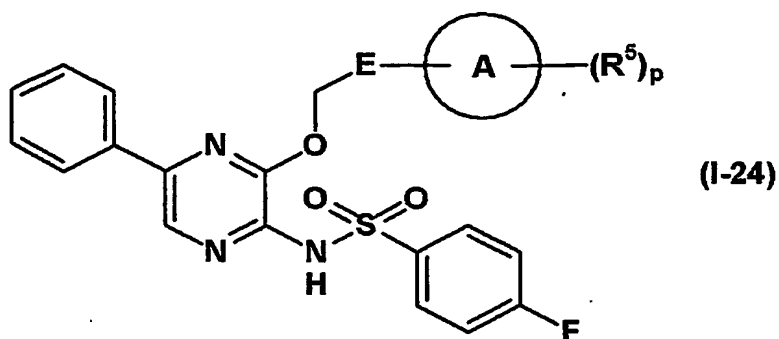
【表23】



No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0065】

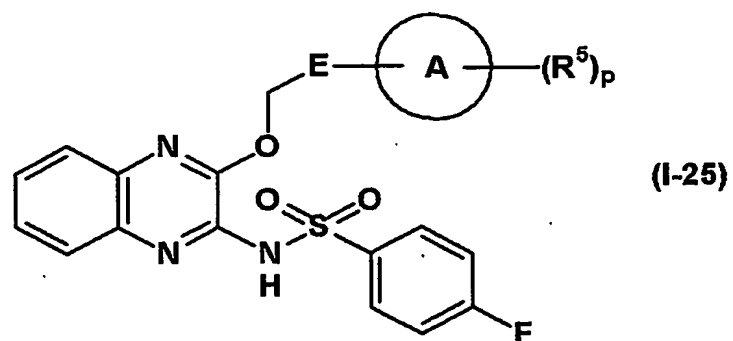
【表24】



No.	$\text{---E---} \bigcirc \text{A---} (\text{R}^5)_p$	No.	$\text{---E---} \bigcirc \text{A---} (\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0066】

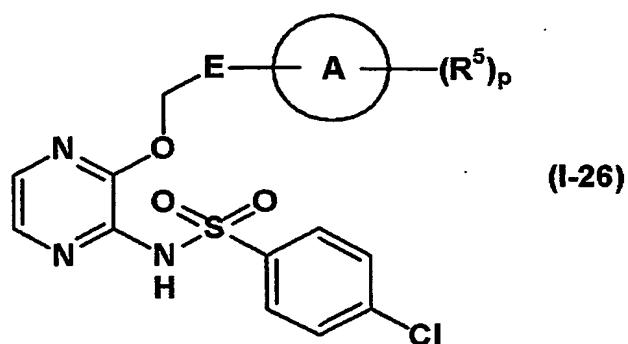
【表25】



No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0067】

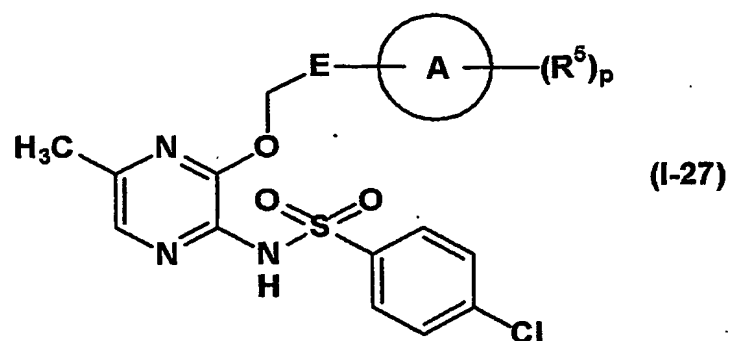
【表26】



No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{—E—A—(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0068】

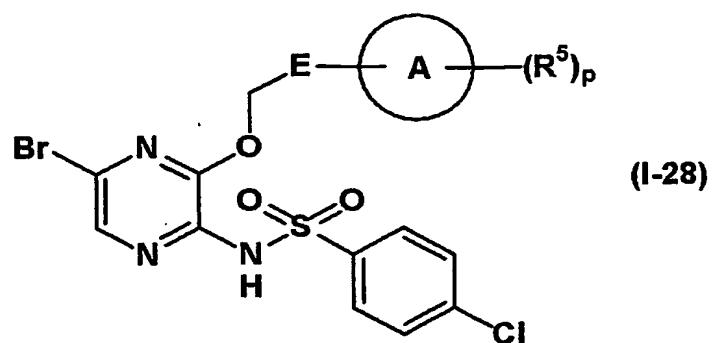
【表 27】



No.		No.	
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0069】

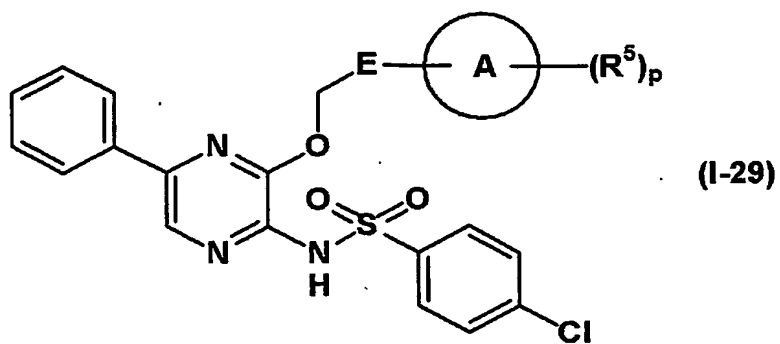
【表28】



No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$	No.	$\text{---E---A---(R}^5\text{)}_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0070】

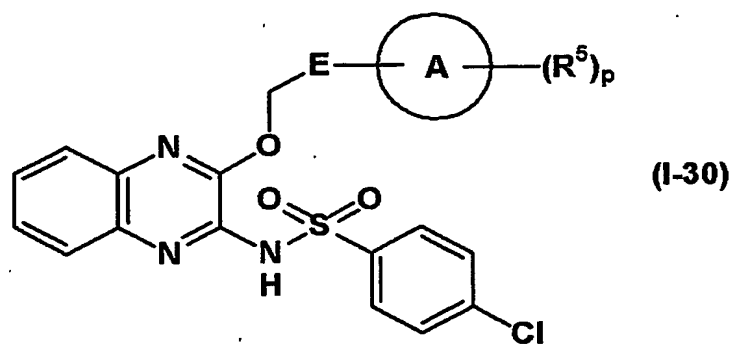
【表29】



No.		No.	
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0071】

【表30】



No.	$\text{---E---}\text{A---}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{---E---}\text{A---}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0072】

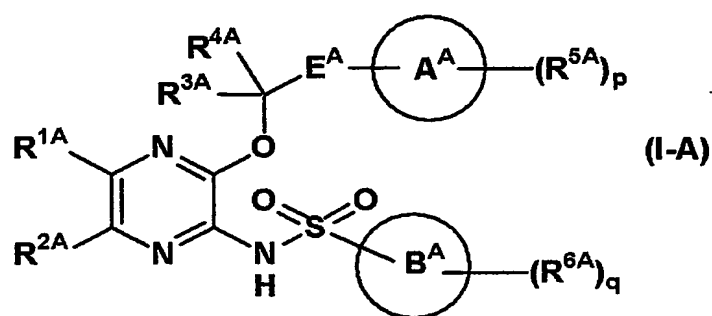
【本発明化合物の製造方法】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

【0073】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、四級アンモニウム塩またはN-オキシド化合物を表さない化合物、すなわち一般式 (I-A)

【化44】



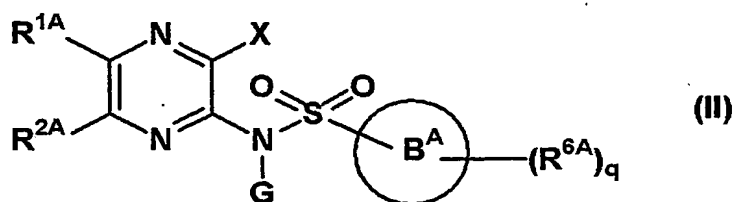
(式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 E^A 、 A^A 環および B^A 環は、各々 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 E 、 A 環および B 環と同じ意味を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。ただし、すべての窒素原子は、四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表さないものとする。)

で示される化合物は、以下に示した (a) または (b) の方法によって製造することができる。

【0074】

(a) 一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (II)

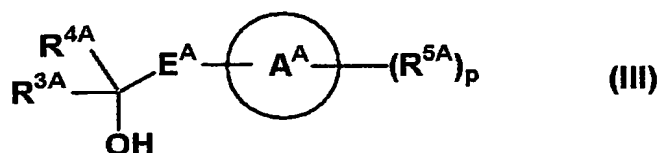
【化45】



(式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素原子を表し、Gは水素原子、保護基、または樹脂を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式 (III)

【化 46】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物をエーテル化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0075】

このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）中、塩基〔アルカリ金属の水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウム等）、有機金属試薬（n-ブチルリチウム等）、四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムフルオライド等）等〕の存在下、0～120℃で反応させることにより行なわれる。

【0076】

Gが保護基を表し、保護基が2-トリメチルシリルエチル基の場合、以下の方法によって保護基が除去される。この脱保護反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、フッ化物（テトラブチルアンモニウムフルオライド、フッ化水素水溶液、フッ化水素-ピリジン錯体等）を用いて、-20～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0077】

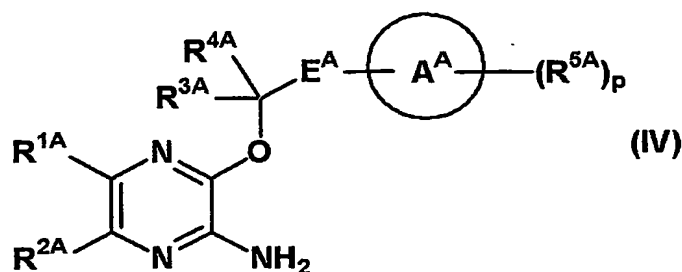
Gが樹脂を表し、樹脂がポリスチレン樹脂の場合、以下の方法によって樹脂が切断される。この樹脂の切断反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン等）中、酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等

)を用いて、0～100℃で反応させることにより行なわれる。

【0078】

(b) 一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (IV)

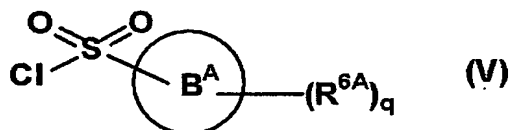
【化47】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式 (V)

【化48】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すことによって製造することができる。

【0079】

このスルホンアミド化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、塩基（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0080】

一般式 (I-A) 中の少なくとも1つの基が、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表す化合物は、各基が保護基によって保護さ

れた化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

【0081】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

【0082】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ピフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

【0083】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0084】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

【0085】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0086】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

【0087】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラ

ジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0088】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0～40℃の温度で行なわれる。

【0089】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0090】

また、上記以外にも、例えば、T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0091】

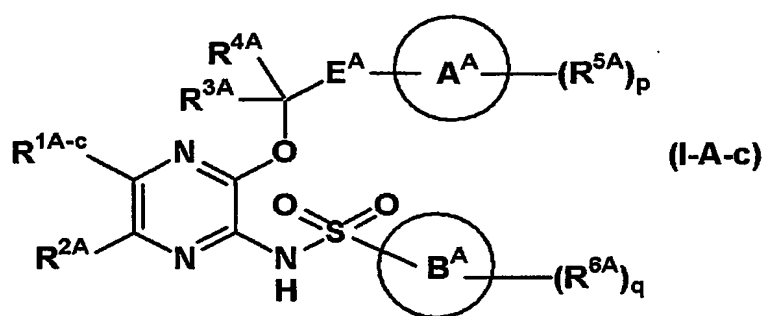
さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行ってもよい。

一般式 (I-A) で示される化合物は、以下に示した (c) ~ (k) の方法によって製造することもできる。

【0092】

(c) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 R^{1A} がCyc1を表し、Cyc1がベンゼン環を含有する環を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-c)

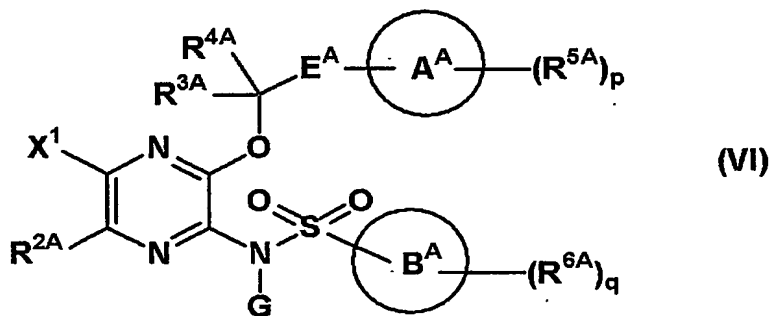
【化49】



(式中、 R^{1A-c} はCyc1を表し、かつCyc1がベンゼン環を含有する環を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式 (VI)

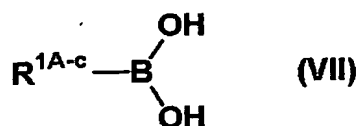
【化50】



(式中、 X^1 は臭素またはヨウ素原子を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式 (VII)

【化 5 1】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示されるホウ酸誘導体を反応し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0093】

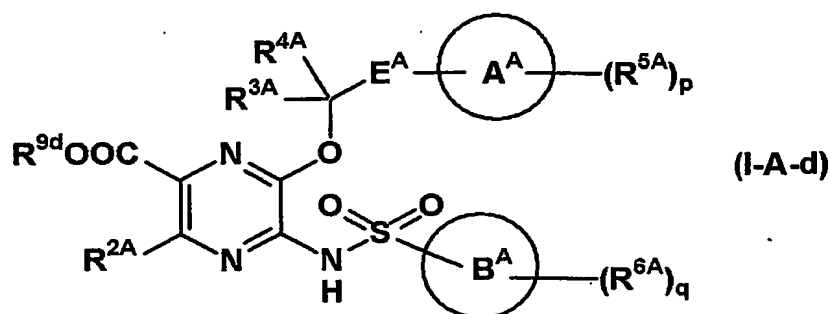
一般式 (VI) と一般式 (VII) の反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン等）中、塩基（ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等）もしくはその水溶液、またはこれらの混合物および触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ）、酢酸パラジウム（ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ）、パラジウム黒、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）ジクロロパラジウム（ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ ）、二塩化ジアリルパラジウム（ $\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$ ）、ヨウ化フェニルビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ ）等）存在下、10～120℃で反応させることにより行われる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0094】

(d) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 $\text{R}^{1\text{A}}$ が COOR^9 を表し、 R^9 が水素原子以外を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-d)

【化 5 2】



(式中、 R^{9d} はC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、C y c 1またはC y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、前記した一般式 (VI) で示される化合物と一般式 (VIII)

【化 5 3】

 $R^{9d}-OH$ (VIII)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を一酸化炭素ガス雰囲気下で反応し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0095】

一般式 (VI) と一般式 (VIII) の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等) および触媒 (テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($Pd(PPh_3)_4$)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($PdCl_2(PPh_3)_2$)、酢酸パラジウム ($Pd(OAc)_2$)、パラジウム黒、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) ジクロロパラジウム ($PdCl_2(dppf)_2$)、二塩化ジアリルパラジウム ($PdCl_2(allyl)_2$)、ヨウ化フェニルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($PhPdI(PPh_3)_2$) 等) 存在下、一酸化炭素雰囲気下、10～

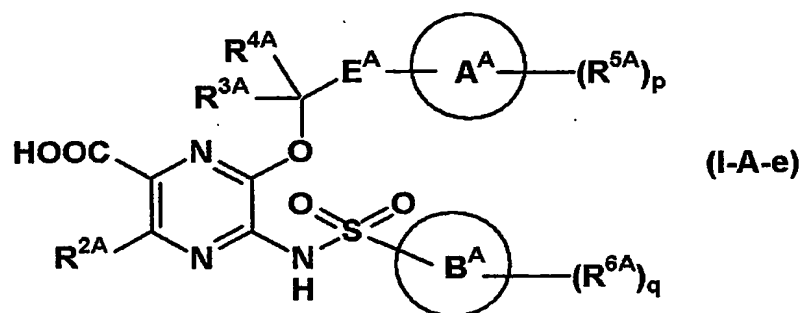
120℃で反応させることにより行われる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0096】

(e) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 R^{1A} が $COOR^9$ を表し、 R^9 が水素原子を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-e)

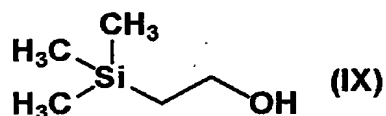
【化54】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、前記した一般式 (VI) で示される化合物と式 (IX)

【化55】



で示される 2-トリメチルシリルエタノールを一酸化炭素ガス存在下で反応し、脱保護反応、所望により樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0097】

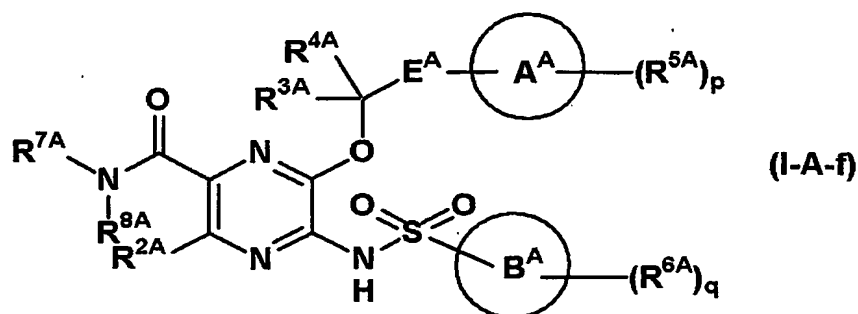
一般式 (VI) と式 (IX) の反応は、前記した一般式 (VI) と一般式 (VIII) の反応と同様の方法によって行なわれる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0098】

(f) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 R^{1A} が $CONR^7R^8$ を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-f)

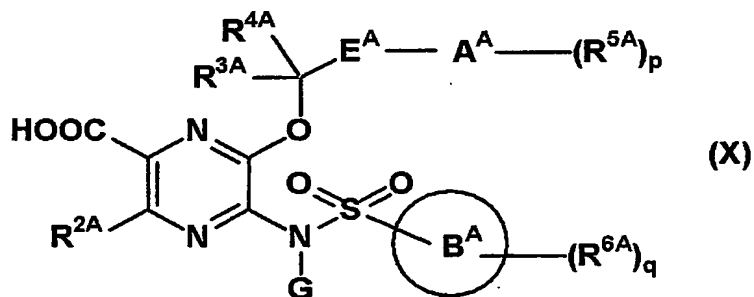
【化 56】



(式中、 R^{7A} および R^{8A} は R^7 および R^8 と同じ意味を表す。ただし、すべての窒素原子は、四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表さないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、前記した(e)の方法で製造された一般式(X)

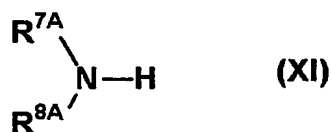
【化 57】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式(XI)

【化 58】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物をアミド化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0099】

このアミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0100】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と 20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0101】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0102】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（ク

ロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC)、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズotリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0103】

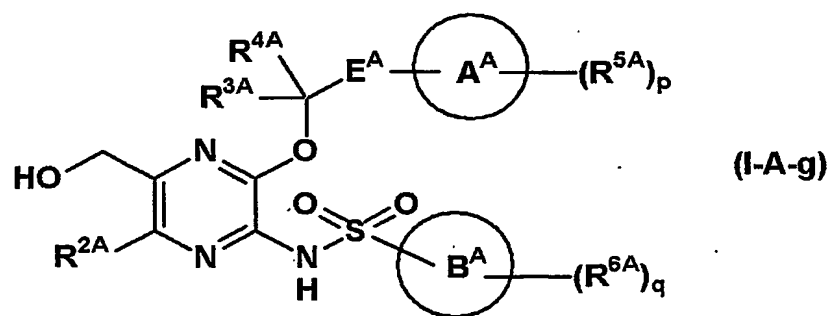
これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0104】

(g) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 R^{1A} が CH_2OH を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-g)

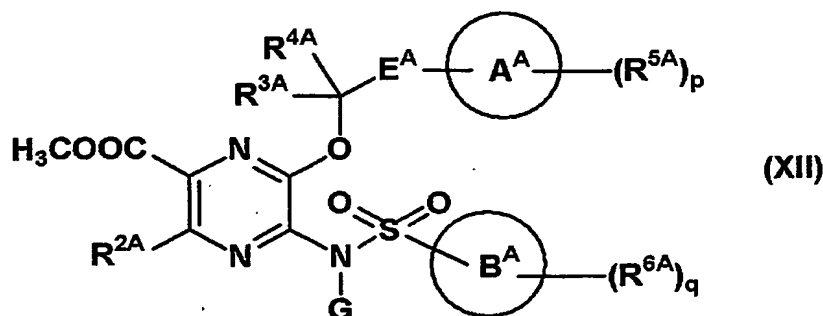
【化59】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、前記した (c) の方法で製造された一般式 (XII)

【化 60】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を還元反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0105】

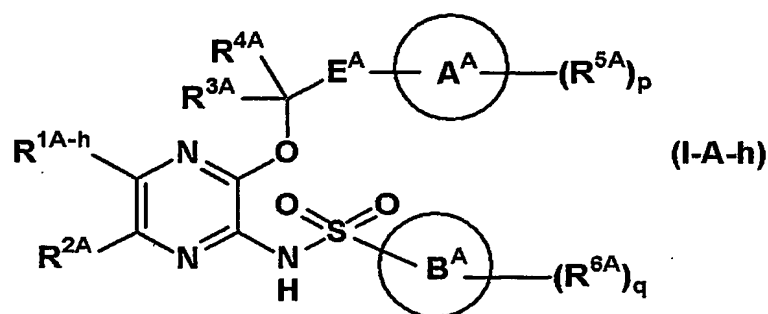
このエステル還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、還元剤（水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等）の存在下、0～60℃で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0106】

(h) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 R^{1A} がC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-h)

【化 61】



(式中、 R^{1A-h} はC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式 (VI) で示される化合物をアルキル化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0107】

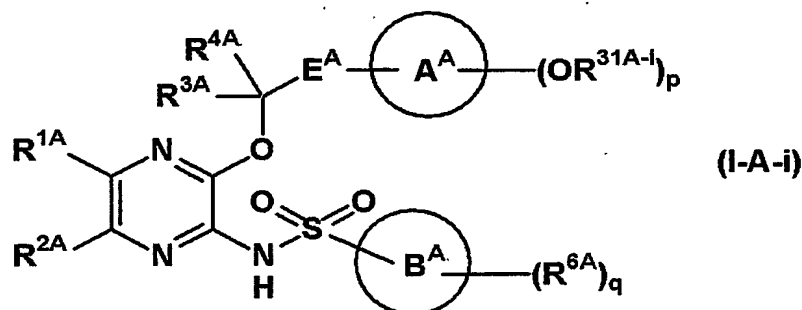
このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、有機金属試薬（メチルマグネシウムブロミド、*n*-ブチルリチウム、エチルマグネシウムブロミド等）および触媒（[1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン]ジクロロニッケル (II) ($\text{NiCl}_2(\text{dppp})$) 等）存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0108】

(i) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 $\text{R}^{5\text{A}}$ が $-\text{OR}^{31}$ を表し、 R^{31} が水素原子以外を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-i)

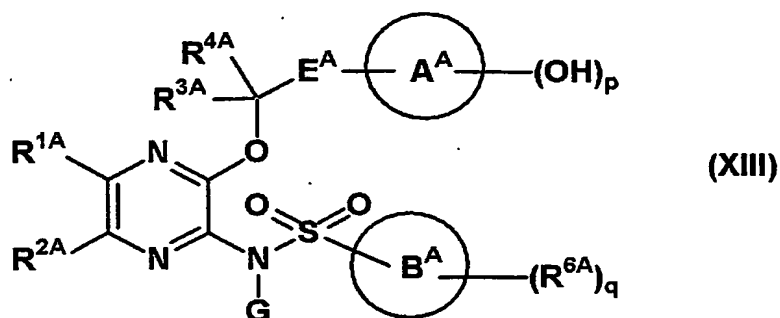
【化62】



(式中、 $\text{R}^{31\text{A}-i}$ はC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルギニル基、Cyc3または任意に選ばれた1～5個の(a)Cyc3、(b) $-\text{OR}^{36}$ 、(c) $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルギニル基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式 (XIII)

【化 6 3】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式 (XIV)

【化 6 4】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物をエーテル化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0109】

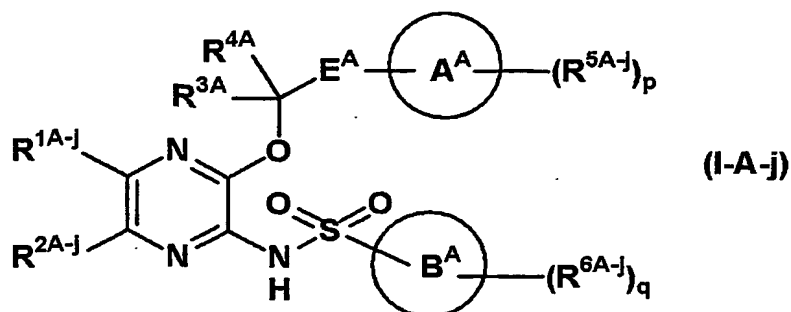
このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1' -アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、相当するアルコール化合物と -20 ~ 60℃ で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0110】

(j) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、少なくとも1つの基がジメチルアミノ基を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-j)

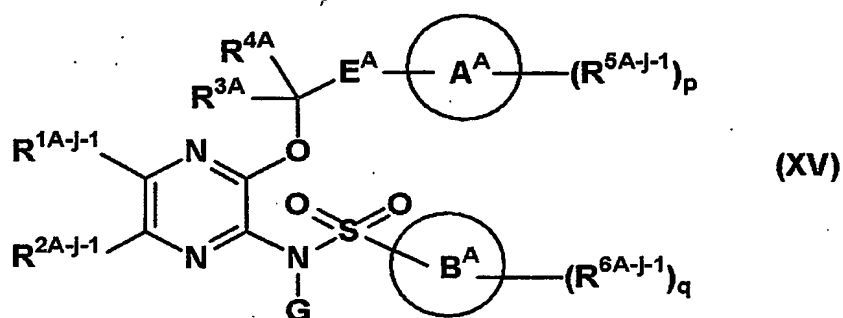
【化 6 5】



(式中、 R^{1A-j} 、 R^{2A-j} 、 R^{5A-j} 、 R^{6A-j} は、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} と同じ意味を表す。ただし、少なくとも1つの基がジメチルアミノ基を含有する基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式 (XV)

【化 6 6】



(式中、 R^{1A-j-1} 、 R^{2A-j-1} 、 R^{5A-j-1} 、 R^{6A-j-1} は、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} と同じ意味を表す。ただし、少なくとも1つの基がアミノ基を含有する基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とホルムアルデヒドを還元的アミノ化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0111】

この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行

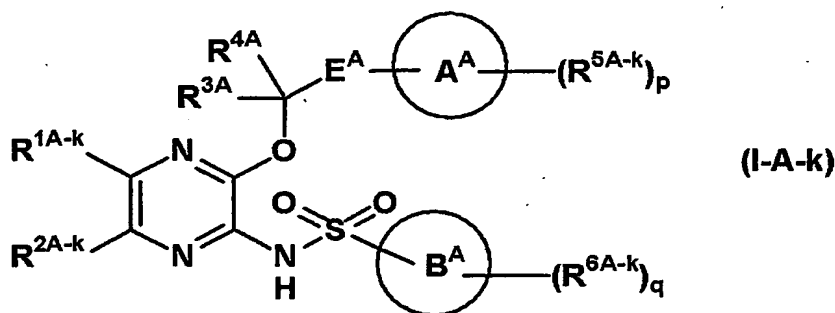
なわれる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0112】

(k) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、少なくとも1つの基がアセチル基を表す化合物、すなわち、一般式 (I-A-k)

【化67】



(式中、 R^{1A-k} 、 R^{2A-k} 、 R^{5A-k} 、 R^{6A-k} は、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} と同じ意味を表す。ただし、少なくとも1つの基がアセチル基を含有する基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式 (XV) で示される化合物と無水酢酸を反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂の切断反応に付すことにより製造することができる。

【0113】

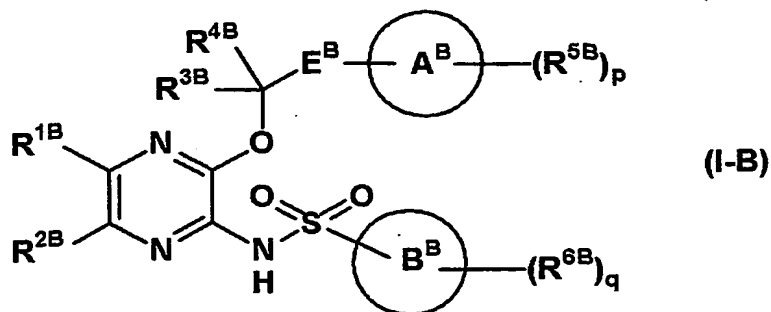
このアセチル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または有機溶媒を用いなくて、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応および樹脂の切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

【0114】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、N-オキシド化合物を表す化合物、すなわち一般式 (I-B)

【化 68】



(式中、 R^{1B} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 E^B 、 A^B 環および B^B 環は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 E 、 A 環および B 環と同じ意味を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。ただし、少なくとも1つの窒素原子は、N-オキシドを表すものとする。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造された一般式 (I-A) で示される化合物を酸化反応に付すことにより、製造することができる。

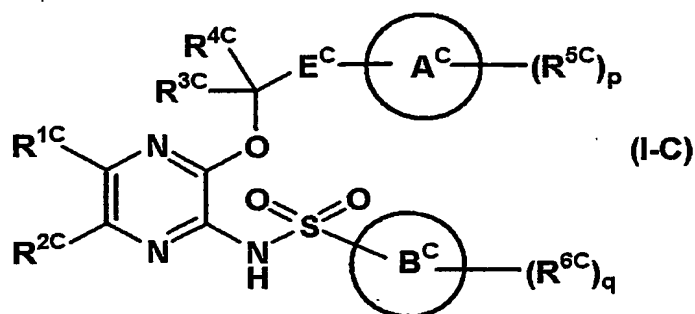
【0115】

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、 α -ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシソ（商品名、以下、オキシソと略記する；ポタシウムパーオキシモノスルフェート）、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、20～60℃で反応させることにより行なわれる。

【0116】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、四級アンモニウム塩を表す化合物、すなわち一般式 (I-C)

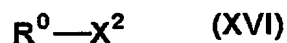
【化 69】



(式中、 R^{1C} 、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 R^{6C} 、 E^C 、 A^C 環および B^C 環は、各々 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 E 、 A 環および B 環と同じ意味を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。ただし、少なくとも1つの窒素原子は、四級アンモニウム塩を表すものとする。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造された一般式 (I-A) で示される化合物を一般式 (XVI)

【化 70】



(式中、 R^0 は、C 1～8 アルキル基またはフェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表し、 X^2 は、ハロゲン原子を表す。)

で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0117】

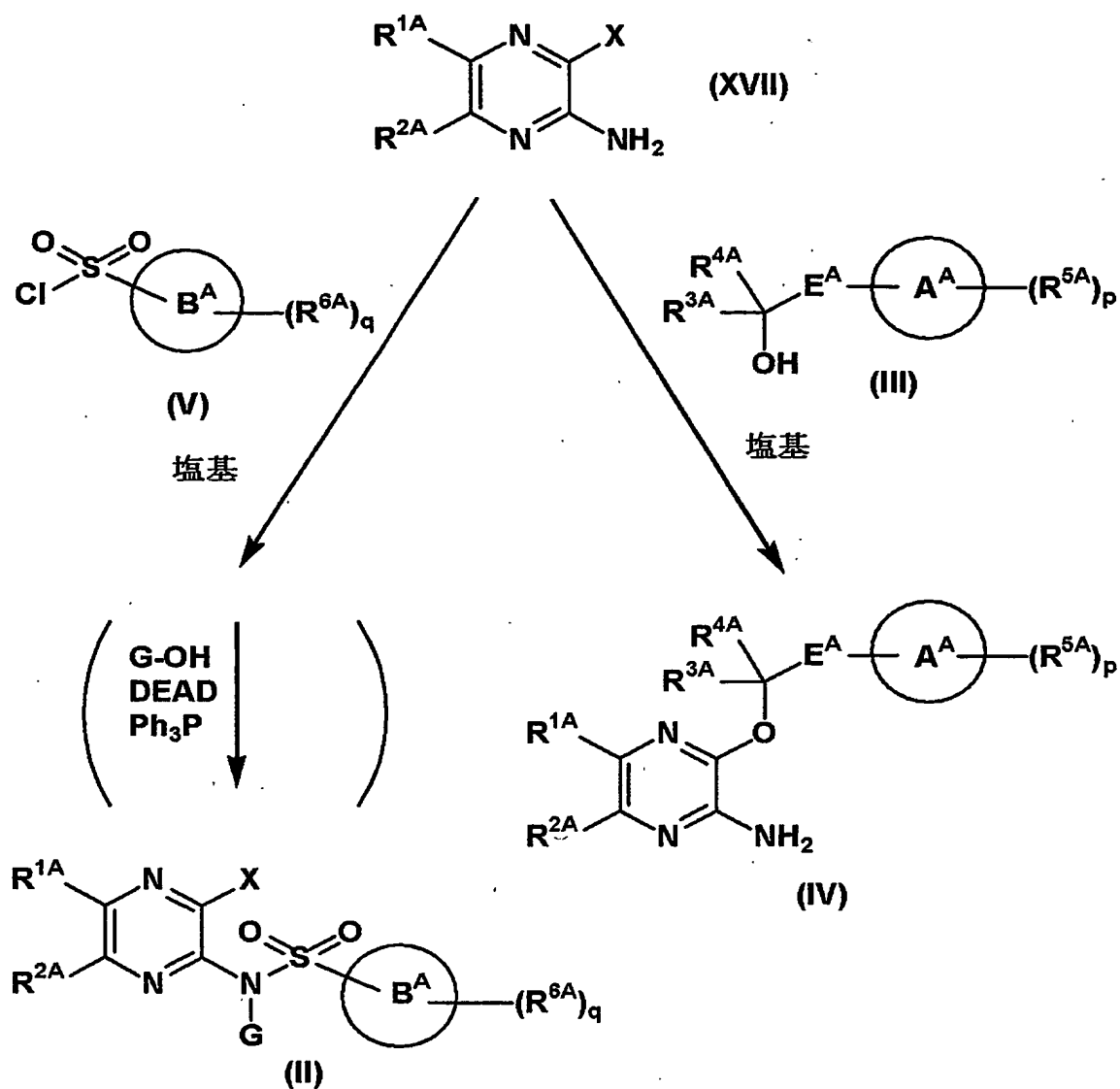
この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。

一般式 (II) および一般式 (IV) で示される化合物は、次に示す反応工程式 1 によって製造することができる。

【0118】

【化 7 1】

反応工程式 1



【0119】

反応工程式中、

DEADはアゾジカルボン酸ジエチルを表し、

Ph_3P はトリフェニルホスフィンを表し、

他の記号は前記と同じ意味を表す。

【0120】

本発明中の、ポリスチレン樹脂を用いた反応においては、反応生成物は通常の精製手段、例えば、溶媒（ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸／トルエン等）で、複数回洗浄することにより精製することができる。

【0121】

また、最終反応の生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。

本発明における出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

【0122】

【薬理活性】

一般式（I）で示される本発明化合物がCCR4アンタゴニスト作用を有することは、以下の実験によって証明された。

CCR4アンタゴニストをスクリーニングする系として、例えば、CCR4がG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、MDCがCCR4を介して誘導するCaイオンの一過性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。

【0123】

【実験方法】

1) ヒトCCR4遺伝子の単離

ヒト骨髓細胞cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーであるhCCR4XbaI-F1（配列番号1）およびhCCR4XbaI-R1（配列番号2）は、GenBank X85740の配列に基き設計した。

【0124】

ヒト骨髓細胞cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応（95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分]×35回）を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切断した。

切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌DH5aに形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR4を調製し、DNA配列を確認した。

【0125】

(2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (100 U/ml)、ストレプトマイシン (100 μ g/ml) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にブラストサイジン (5 μ g/ml) を添加し、培養した。

【0126】

(3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR4をCHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 μ g/mlのブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

【0127】

(4) CCR4を介したMDCの作用 (MDCのCaイオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

樹立したヒトCCR4安定過剰発現CHO細胞 (CCR4/CHO細胞) を、Ham's F-12培地およびFBS (10%) に懸濁し、96穴プレートに 3.0×10^4 細胞/穴となるように撻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12培地 (Fura-2AM (5 μ M)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20mM; pH7.4) 含有) を80 μ l/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を100 μ l/穴添加した。このFura-2AMを取り込んだCCR4/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトMDC (PeproTech) を、最終濃度10nM添加した。ヒトMDCによって誘導される細胞内Ca²⁺濃度の一過性上昇を、96穴用Ca²⁺検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した

【0128】

【数1】

$$\text{阻害率} = [(E_c - E_a) / E_c] \times 100$$

E_c : MDCによる Ca^{2+} 一過性上昇の測定値

E_a : 試験化合物を添加した時のMDCによる Ca^{2+} 一過性上昇の測定値

【0129】

その結果、本発明化合物は、 $10 \mu M$ で50%以上の阻害を示した。例えば、実施例1(1)化合物は、 IC_{50} 値が $0.13 \mu M$ 、実施例1(2)化合物は、 IC_{50} 値が $0.016 \mu M$ であった。

【0130】

【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0131】

【医薬品への適用】

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式(I)で示される本発明化合物は、CCR4アンタゴニスト作用を有することから、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎(蕁麻疹を含む)、接触皮膚炎、アレルギー(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、脾炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、白血病を含む悪性新生物、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群などのウイルス性疾患に対する予防および/または治療剤として有用であると考えられる。また、抗血小板剤として、慢性動脈閉塞症、虚血性脳血管障害、狭心症、心筋梗塞に対する予防および/または治療剤、または血管手術後の血流維持を目的とした利用が考えられる。

【0132】

一般式(I)で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0133】

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0134】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

【0135】

例えば、一般式(I)で示される化合物のアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID)、免疫抑制剤、プロスタグランジン類、抗アレルギー剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、種々のケモカイン阻害剤等が挙げられる。

【0136】

一般式(I)で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド剤、一

酸化窒素合成酵素阻害剤、種々のケモカイン阻害剤等が挙げられる。

【0137】

一般式 (I) で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン A_2 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、プロスタグランジン類、一酸化窒素合成酵素阻害剤、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、種々のケモカイン阻害剤等が挙げられる。

【0138】

一般式 (I) で示される化合物の喘息に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、気管支拡張薬 (β_2 アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬等)、抗炎症薬 (ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID) 等)、プロスタグランジン類、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、種々のケモカイン阻害剤、漢方薬等が挙げられる。

【0139】

ステロイド剤の外用薬としては、例えば、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ペクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

【0140】

内服薬、注射剤としては、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

【0141】

吸入剤としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレブタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

【0142】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシ

カム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0143】

免疫抑制剤としては、例えば、プロトピック（FK-506）、メトトレキサート、シクロスポリン、アスコマイシン、レフルノミド、ブシラミン、サラソスルファピリジン等が挙げられる。

【0144】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

【0145】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0146】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン、ファモチジン、ラニチジン、シメチジン等が挙げられる。

【0147】

ホスホジエステラーゼ阻害剤としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリブ

ラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay 19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シバムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

【0148】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

【0149】

トロンボキサン A_2 受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

【0150】

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート（UK-112166）、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルペナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、UK-112166-04、KRP-197、ダリフェナシン、YM-905、臭化メペンゾレート、臭化イプラトロピウムなどが挙げられる。

【0151】

β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナ

ホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

【0152】

種々のケモカイン阻害剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

【0153】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、例えば、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

内因性リガンドの誘導体としては、例えば、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、例えば、Pro-140等が挙げられる。

【0154】

非ペプチド性低分子化合物としては、例えば、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4受容体アンタゴニストおよびアゴニストが挙げられる。

漢方薬としては、例えば、小青竜湯、麻黄湯、麦門冬湯等が挙げられる。

【0155】

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる

が、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0156】

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0157】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0158】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそ

れ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

【0159】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

【0160】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0161】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あ

るいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0162】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0163】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0164】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひと

つまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0165】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0166】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0167】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0168】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0169】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0170】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0171】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選

択して調製される。

【0172】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤、および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0173】

【実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0174】

HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行った。

使用したカラム：Xterra（登録商標）MS C₁₈ 5 μ m、4.6x50mm I.D.

使用した流速：3 ml/min

使用した溶媒

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液

【0175】

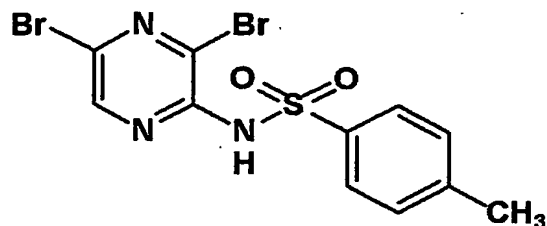
測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

【0176】

参考例 1

2, 6-ジブロモ-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 7 2】



【0177】

2, 6-ジブロモ-3-アミノピラジン (2.53 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液に氷冷下で、60%水素化ナトリウム (1 g) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物に氷冷下で p-トルエンスルホニルクロライド (1.91 g) を加えた。反応混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、濃縮した。水層を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 → 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.04 g) を得た。

【0178】

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

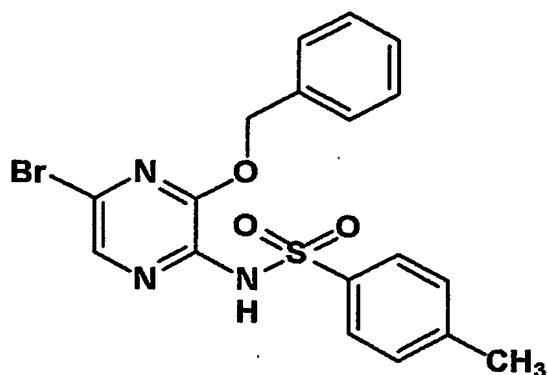
NMR (d_6 -DMSO) : δ 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.1Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【0179】

実施例 1

6-ブロモ-2-(フェニルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 73】



【0180】

ベンジルアルコール (0.153m l) のジオキサン (3 m l) 溶液に室温で60%水素化ナトリウム (118m g) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、参考例1で製造した化合物 (300m g) を加えた。反応混合物を65℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、濃縮した。水層を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=6：1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (305m g) を得た。

【0181】

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.12(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.85(dd, J=6.6, 1.8Hz, 2H), 7.52(dd, J=6.6, 1.8Hz, 2H), 7.43-7.34(m, 5H), 5.36(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

【0182】

実施例1 (1) ~ 1 (8)

参考例1で製造した化合物とベンジルアルコールの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例1と同様の操作を行い、以下に示した本発明化合物を得た。

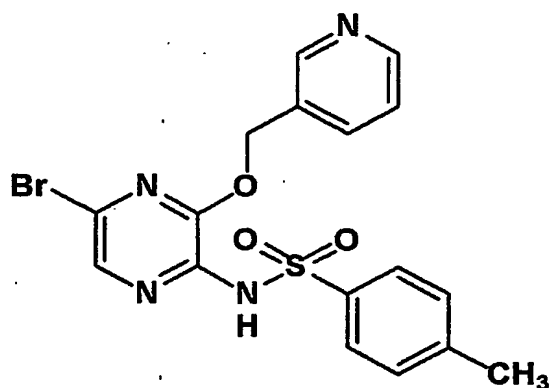
【0183】

実施例1 (1)

6-ブロモ-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチル

フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 74】



【0184】

TLC: Rf 0.59(クロロホルム:メタノール=10:1);

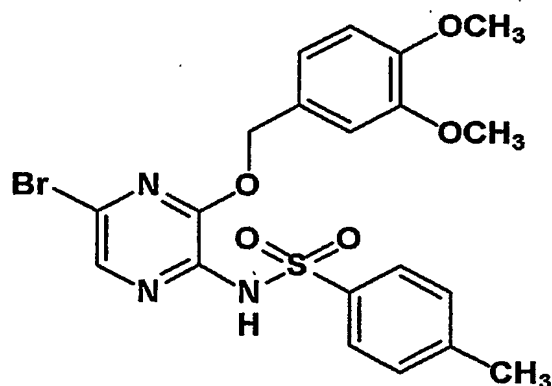
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.15(br, 1H), 8.77(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.57(dd, $J=5.1$, 1.8Hz, 1H), 7.97-7.94(m, 2H), 7.84(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.45(dd, $J=7.8$, 4.8Hz, 1H), 7.36(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.39(s, 2H), 2.35(s, 3H).

【0185】

実施例 1 (2)

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 75】



【0186】

TLC: Rf 0.47(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.06(br, 1H), 7.91(s, 1H), 7.84(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35(

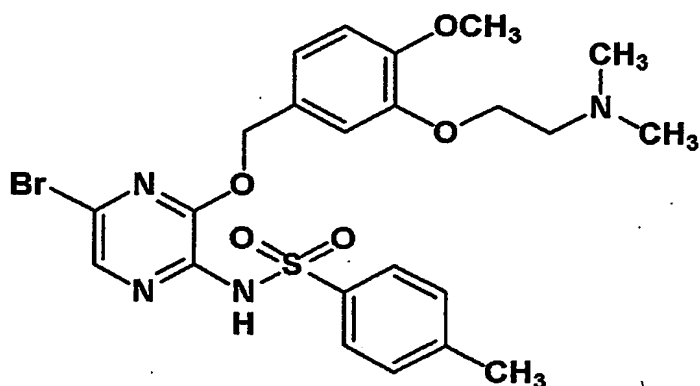
d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.15(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.04(dd, $J=8.1$, 1.8Hz , 1H), 6.95(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

【0187】

実施例 1 (3)

6-ブロモ-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化76】



【0188】

TLC: Rf 0.32(クロロホルム:メタノール=10:1);

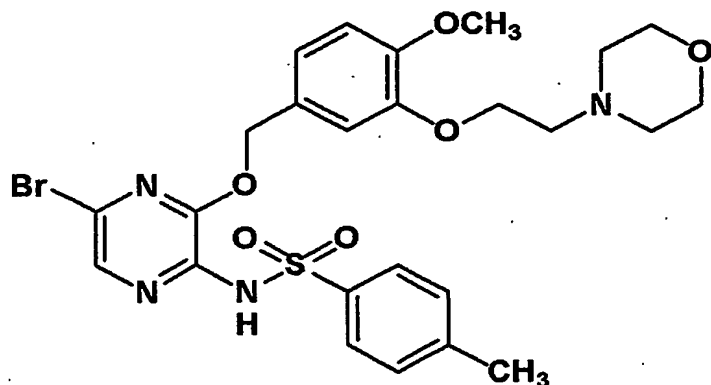
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.67(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.47(s, 1H), 7.19(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.09(dd, $J=8.1$, 1.8Hz , 1H), 7.01(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.77(s, 3H), 3.24(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.69(s, 6H), 2.29(s, 3H)。

【0189】

実施例 1 (4)

6-ブロモ-2-((3-(2-(モルホリン-4-イル)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 77】



【0190】

TLC: Rf 0.55(クロロホルム:メタノール=10:1);

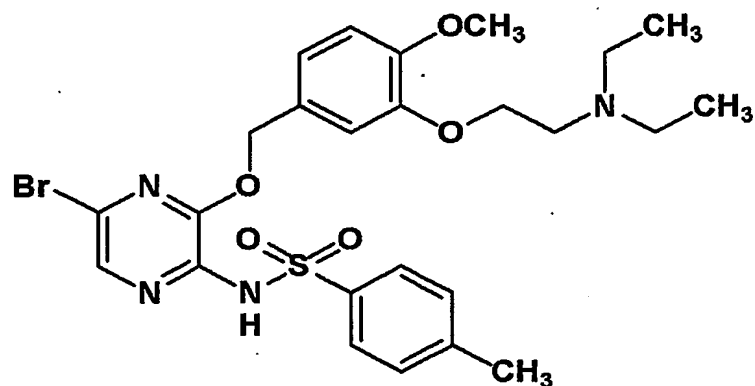
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.80(m, 3H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.18(d, J=1.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.11(t, J=5.1Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.59(m, 4H), 2.82(t, J=5.1Hz, 2H), 2.61(m, 4H), 2.34(s, 3H).

【0191】

実施例 1 (5)

6-ブロモ-2-((3-((2-ジエチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 78】



【0192】

TLC: Rf 0.33(クロロホルム:メタノール=10:1);

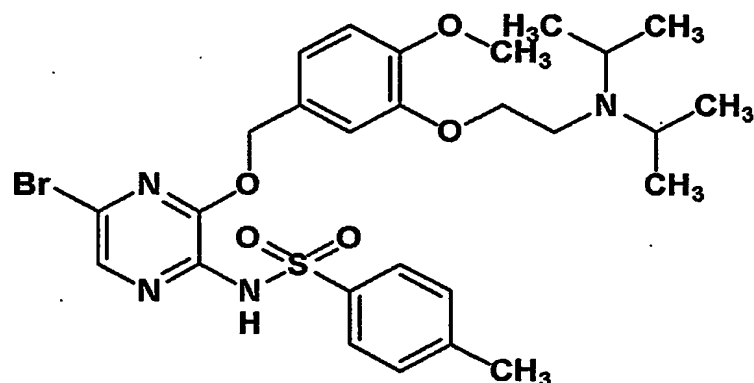
NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.67(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.47(s, 1H), 7.19(brs, 1H), 7.16(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.09(brd, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.14(s, 2H), 4.25(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.78(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.12(q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.29(s, 3H), 1.18(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。

【0193】

実施例 1 (6)

6-ブロモ-2-((3-(2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化79】



【0194】

TLC : Rf 0.43(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

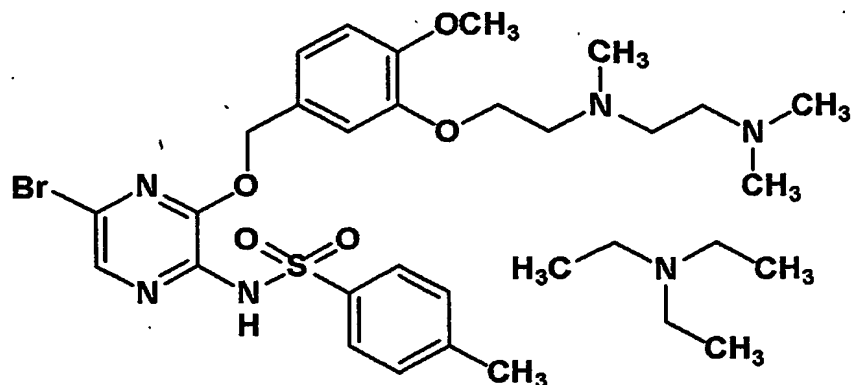
NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.68(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.51(br, 1H), 7.19-7.15(m, 3H), 7.05(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.16(s, 2H), 4.12(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.60-3.30(m, 4H), 2.29(s, 3H), 1.21(m, 12H)。

【0195】

実施例 1 (7)

6-ブロモ-2-((3-(2-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・トリエチルアミン塩

【化 80】



【0196】

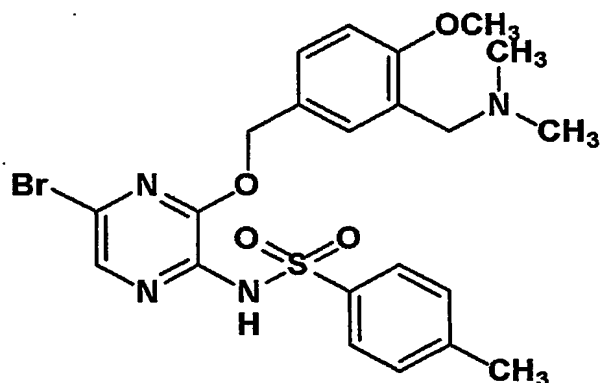
TLC: Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 9 : 1 : 0.5) ;
 NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.63(d, J=7.8Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.12(m, 3H), 7.01(d, J=7.8Hz, 1H), 6.95(d, J=7.8Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.09(t, J=5.4Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.95(m, 8H), 2.80(t, J=5.4Hz, 2H), 2.70(t, J=6.0Hz, 2H), 2.59(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.12(t, J=7.5Hz, 9H).

【0197】

実施例 1 (8)

6-ブロモ-2-((3-ジメチルアミノメチル-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 81】



【0198】

TLC: Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.73(d, J=7.8Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.59(dd, J=8.7, 1.8H

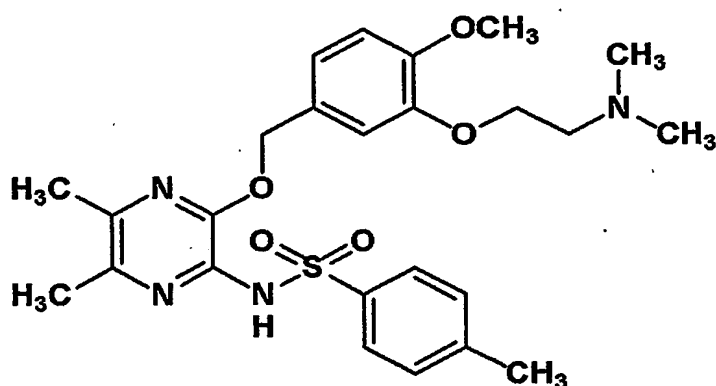
z, 1H), 7.53(d, J=1.8Hz, 1H), 7.24(d, J=7.8Hz, 2H), 7.15(d, J=8.7Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.69(s, 6H), 2.31(s, 3H)。

【0199】

実施例 2

5, 6-ジメチル-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 8 2】



【0200】

2, 6-ジブロモ-3-アミノピラジンの代わりに、2-ブロモ-3-アミノ-5, 6-ジメチルピラジン、ベンジルアルコールの代わりに、3-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-4-メトキシベンジルアルコールを用いて、参考例 1→実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0201】

TLC: Rf 0.30(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.85(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(d, J=2.1Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.05(t, J=6.0Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.72(t, J=6.0Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.29(s, 6H), 2.24(s, 3H), 2.18(s, 3H)。

【0202】

実施例 2 (1) ~ 2 (5)

2-ブロモ-3-アミノ-5, 6-ジメチルピラジンの代わりに、相当するピ

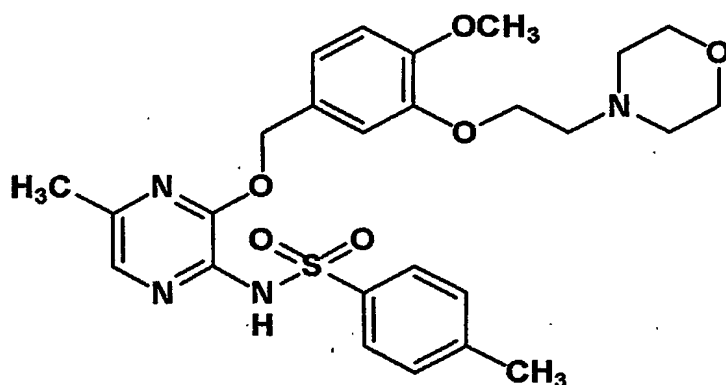
ラジン誘導体、3-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-4-メトキシベンジルアルコールの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【0203】

実施例2(1)

6-メチル-2-((3-(2-(モルホリン-4-イル)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化83】



【0204】

TLC: Rf 0.58(クロロホルム:メタノール=10:1);

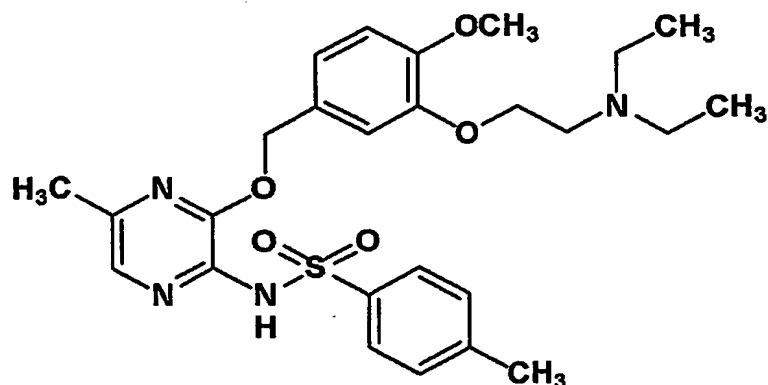
(300 MHz, CD₃OD) 7.85(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(d, J=1.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.92(d, J=8.1Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.16(t, J=5.7Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.69(m, 4H), 2.81(t, J=5.7Hz, 2H), 2.62(m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.29(s, 3H)。

【0205】

実施例2(2)

6-メチル-2-((3-(2-ジエチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 84】



【0206】

TLC: Rf 0.33(クロロホルム:メタノール=10:1);

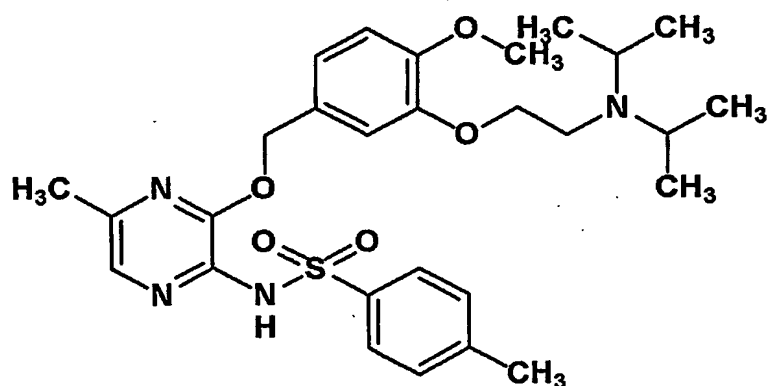
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.78(d, J=8.1Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 7.28(d, J=8.1Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 7.04(d, J=8.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.05(t, J=6.0Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.93(t, J=6.0Hz, 2H), 2.69(q, J=7.2Hz, 4H), 2.33(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.01(t, J=7.2Hz, 6H)。

【0207】

実施例 2 (3)

6-メチル-2-((3-(2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 85】



【0208】

TLC: Rf 0.43(クロロホルム:メタノール=10:1);

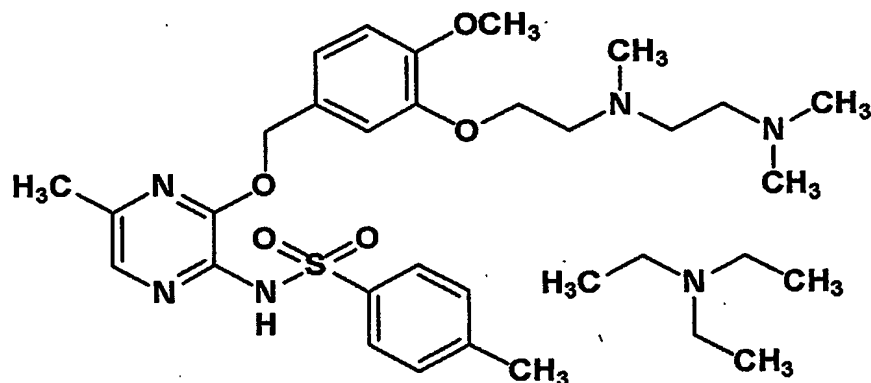
NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.79(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.53(s, 1H), 7.29(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.12(s, 1H), 7.02(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.24(s, 2H), 3.89(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H), 3.08(m, 2H), 2.86(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.33(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.00(d, $J=6.3\text{Hz}$, 12H).

【0209】

実施例 2 (4)

6-メチル-2-((3-(2-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・トリエチルアミン塩

【化 86】



【0210】

TLC : R_f 0.45(クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 9 : 1 : 0.5) ;

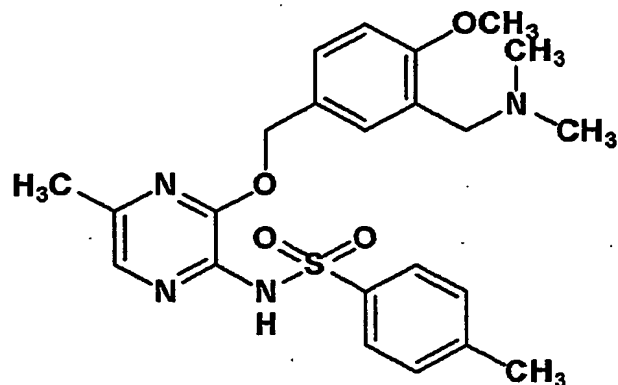
NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.75(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.43(s, 1H), 7.24(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.15(s, 1H), 7.03(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.21(s, 2H), 4.08(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 2.96(q, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 2.88(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.79(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.68(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.54(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.13(t, $J=7.2\text{Hz}$, 9H).

【0211】

実施例 2 (5)

6-メチル-2-((3-ジメチルアミノメチル-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 87】



【0212】

TLC: Rf 0.17 (クロロホルム: メタノール=10:1);

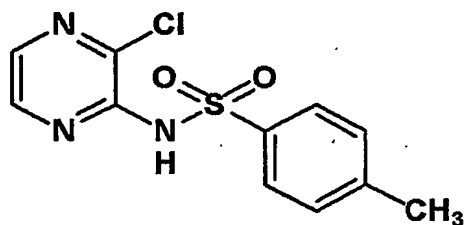
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.79(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.30(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.04(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.71(s, 2H), 2.37(s, 6H), 2.33(s, 3H), 2.24(s, 3H).

【0213】

参考例 2

2-クロロ-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 88】



【0214】

2, 3-ジクロロピラジン (5 g) と 4-メチルベンゼンスルホンアミド (5.74 g) のジメチルスルホキシド (60 ml) 溶液に炭酸カリウム (13.91 g) を加えた。反応混合物を 110℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水と 2N 塩酸を加えた。析出した固体をろ過し、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (7.67 g) を得た。

【0215】

TLC: Rf 0.74 (クロロホルム: メタノール=10:1);

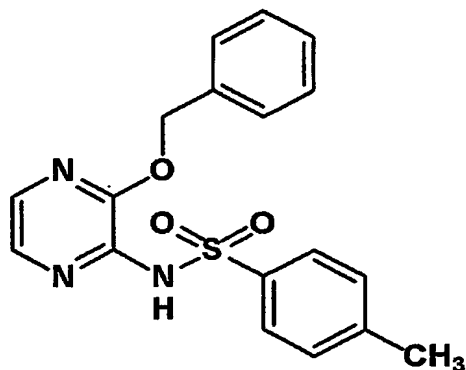
NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.19(br, 1H), 8.22(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.11(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.88(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.37(s, 3H)。

【 0 2 1 6 】

実施例 3

2 - (フェニルメチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【 化 8 9 】



【 0 2 1 7 】

参考例 1 で製造した化合物の代わりに、参考例 2 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【 0 2 1 8 】

TLC : R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.91(brs, 1H), 7.87(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.73(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.36(m, 5H), 5.38(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

【 0 2 1 9 】

実施例 3 (1) ~ 3 (11)

参考例 2 で製造した化合物とベンジルアルコールの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 3 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

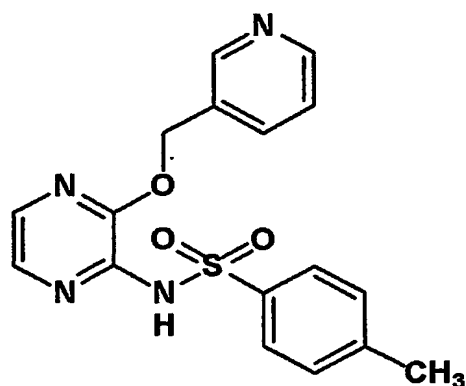
【 0 2 2 0 】

実施例 3 (1)

2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスル

ホニルアミノ) ピラジン

【化 9 0】



【0 2 2 1】

TLC : Rf 0.43(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

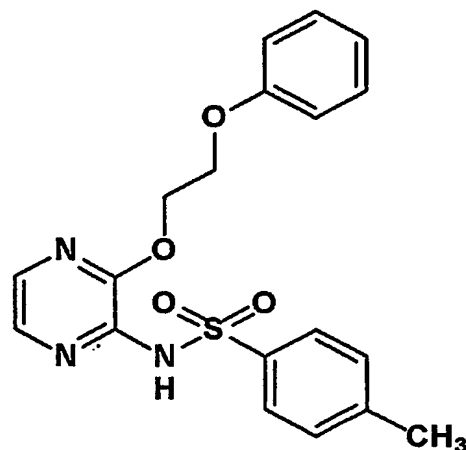
NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.95(s, 1H), 8.74(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.54(dd, $J=4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.92(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.85(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.75(d, 3.0Hz, 1H), 7.73(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.41(dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.40(s, 2H), 2.34(s, 3H)。

【0 2 2 2】

実施例 3 (2)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 9 1】



【0 2 2 3】

TLC: Rf 0.62(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

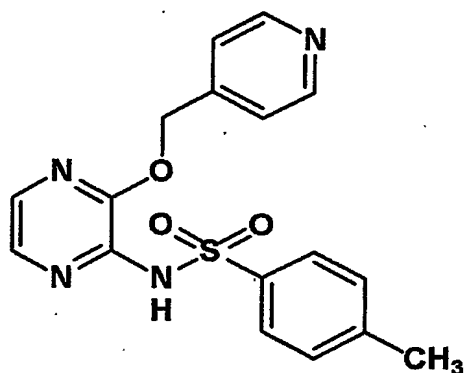
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.88(s, 1H), 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.71(m, 2H), 7.34(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(dd, J=7.8, 7.2Hz, 2H), 6.97(d, J=7.8Hz, 2H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 4.60(m, 2H), 4.34(m, 2H), 2.34(s, 3H)。

【0224】

実施例3 (3)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化92】



【0225】

TLC: Rf 0.35(クロロホルム:メタノール=10:1);

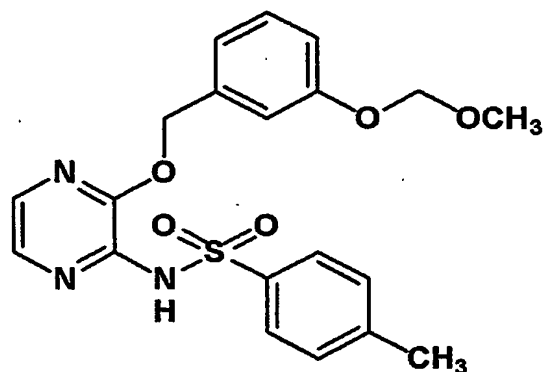
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.04(s, 1H), 8.56(d, J=5.7Hz, 2H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.74(d, J=2.7Hz, 1H), 7.72(d, J=2.7Hz, 1H), 7.49(d, J=5.7Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 5.43(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

【0226】

実施例3 (4)

2-((3-メトキシメチルオキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 9 3】



【0227】

TLC: Rf 0.67(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

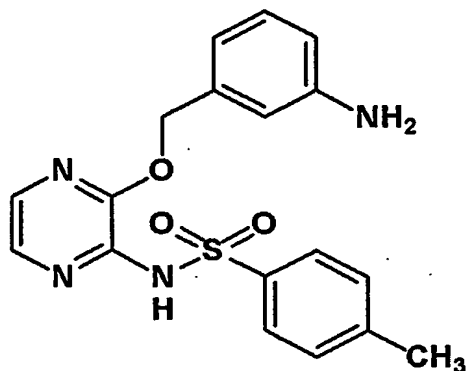
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.91(s, 1H), 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.82-7.64(m, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(t, J=7.8Hz, 1H), 7.17(brs, 1H), 7.11(brd, J=7.8Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 5.34(s, 2H), 5.10(s, 2H), 3.36(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

【0228】

実施例 3 (5)

2-(3-アミノフェニルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 9 4】



【0229】

TLC: Rf 0.56(ベンゼン: 酢酸エチル=1:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.88(d, J=8.1Hz, 2H), 7.74(d, J=3.0Hz, 1H), 7.71(d, J=3

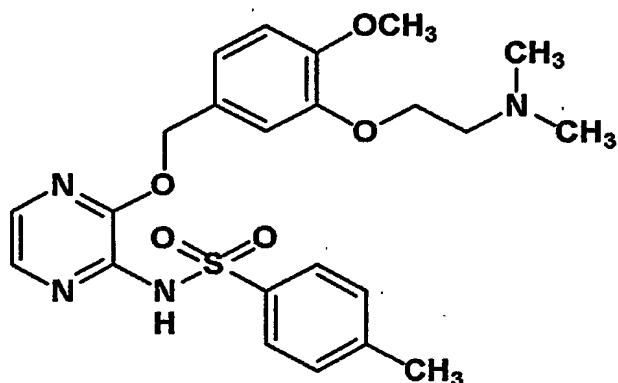
.0Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 7.01(t, J=7.2Hz, 1H), 6.63-6.61(m, 2H), 6.57(d, J=7.2Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 2.36(s, 3H)。

【 0 2 3 0 】

実施例 3 (6)

2 - ((3 - (2 - ジメチルアミノエチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【 化 9 5 】



【 0 2 3 1 】

TLC : R_f 0.27(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

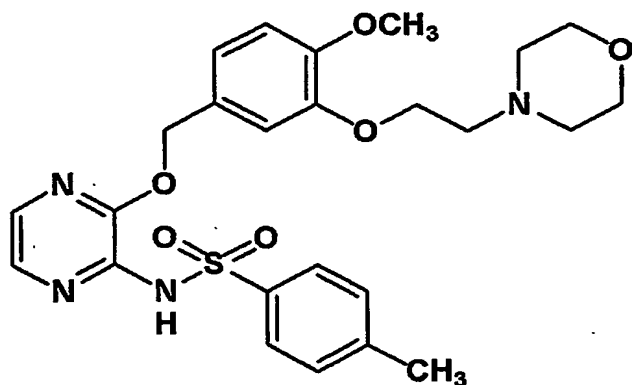
NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.78(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54(d, J=3.0Hz, 1H), 7.49(d, J=3.0Hz, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(d, J=1.5Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 6.96(d, J=8.4Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.11(t, J=5.4Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.91(t, J=5.4Hz, 2H), 2.43(s, 6H), 2.32(s, 3H)。

【 0 2 3 2 】

実施例 3 (7)

2 - ((3 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 96】



【0233】

TLC : Rf 0.54(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

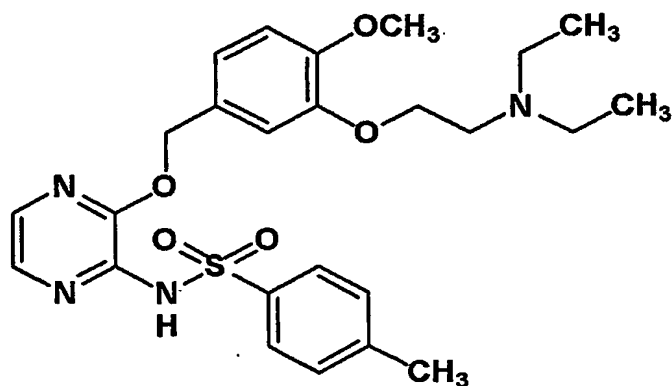
(300 MHz, CD₃OD) 7.99(d, J=7.8Hz, 2H), 7.64(d, J=3.0Hz, 1H), 7.62(d, J=3.0Hz, 1H), 7.29(d, J=7.8Hz, 2H), 7.14(d, J=2.1Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 4.16(t, J=5.4Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(m, 4H), 2.82(t, J=5.4Hz, 2H), 2.64(m, 4H), 2.38(s, 3H)。

【0234】

実施例 3 (8)

2 - ((3 - (2 - ジエチルアミノエチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 97】



【0235】

TLC : Rf 0.33(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 7.78(d, J=8.1Hz, 2H), 7.53(d, J=2.7Hz, 1H), 7.47(d, J=2

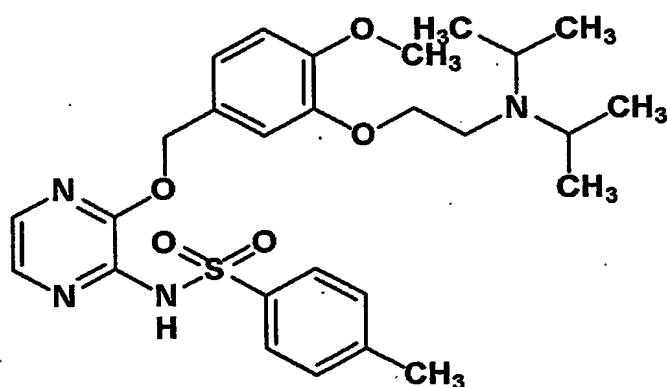
.7Hz, 1H), 7.25(d, J=8.1Hz, 2H), 7.14(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 6.96(d, J=8.1Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.12(t, J=6.0Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.08(t, J=6.0Hz, 2H), 2.84(q, J=6.9Hz, 4H), 2.32(s, 3H), 1.07(t, J=6.9Hz, 6H)。

【0236】

実施例3 (9)

2-((3-(2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化98】



【0237】

TLC: Rf 0.43(クロロホルム:メタノール=10:1);

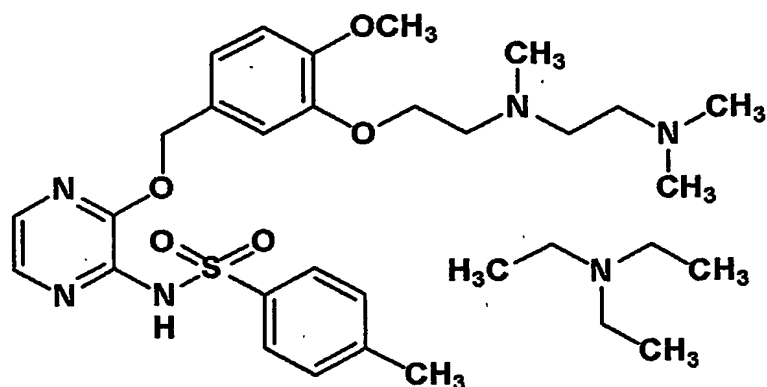
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.81(d, J=8.1Hz, 2H), 7.60(m, 2H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(d, J=1.5Hz, 1H), 7.03(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.98(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.03(br, 2H), 2.33(s, 3H), 1.08(d, J=7.2Hz, 12H)。

【0238】

実施例3 (10)

2-((3-(2-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・トリエチルアミン塩

【化99】



【0239】

TLC: Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=9:1:0.5);

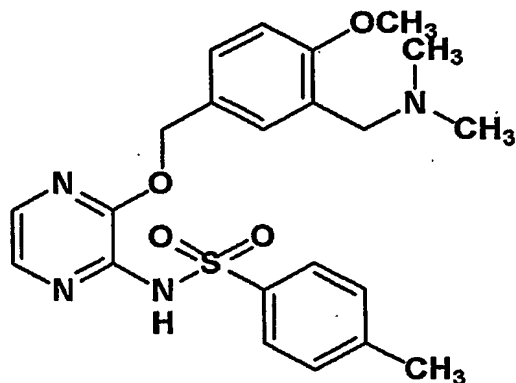
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.71(d, J=7.8Hz, 2H), 7.39(d, J=2.7Hz, 1H), 7.25(d, J=2.7Hz, 1H), 7.18(d, J=7.8Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 7.00(d, J=8.1Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.08(t, J=5.7Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.97(m, 8H), 2.79(t, J=5.4Hz, 2H), 2.71(t, J=5.7Hz, 2H), 2.60(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.14(t, J=7.2Hz, 9H).

実施例3(11)

2-((3-ジメチルアミノメチル-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-

3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化100】



【0240】

TLC: Rf 0.17(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.79(d, J=7.8Hz, 2H), 7.55(d, J=2.7Hz, 1H), 7.51(d, J=2.7Hz, 1H), 7.25(d, J=7.8Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 7.00(d, J=8.1Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.08(t, J=5.7Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.97(m, 8H), 2.79(t, J=5.4Hz, 2H), 2.71(t, J=5.7Hz, 2H), 2.60(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.14(t, J=7.2Hz, 9H).

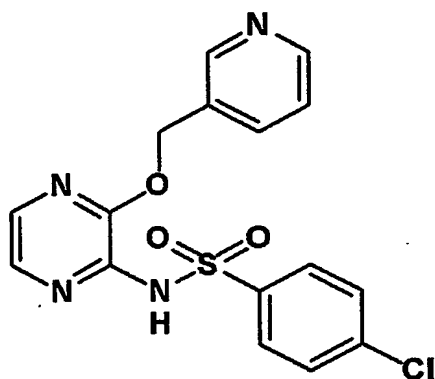
.7Hz, 1H), 7.47(s, 2H), 7.26(d, J=7.8Hz, 2H), 7.06(d, J=9.3Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.85(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.46(s, 6H), 2.32(s, 3H)。

【 0 2 4 1 】

実施例 4

2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - クロロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【 化 1 0 1 】



4 - メチルベンゼンスルホンアミドの代わりに、4 - クロロベンゼンスルホンアミド、ベンジルアルコールの代わりに、3 - (ヒドロキシメチル) ピリジンを用いて、参考例 2 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【 0 2 4 2 】

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.17(s, 1H), 8.74(d, J=1.8Hz, 1H), 8.54(dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(d, J=8.1Hz, 1H), 7.79(d, J=3.0Hz, 1H), 7.74(d, J=3.0Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H), 7.42(dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 5.41(s, 2H)。

【 0 2 4 3 】

実施例 4 (1) ~ 4 (5)

4 - クロロベンゼンスルホンアミドの代わりに、相当するスルホンアミド誘導体、3 - (ヒドロキシメチル) ピリジンの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得

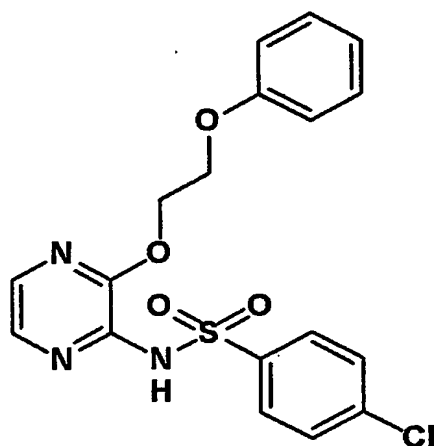
た。

【0244】

実施例4 (1)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化102】



TLC: Rf 0.68(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

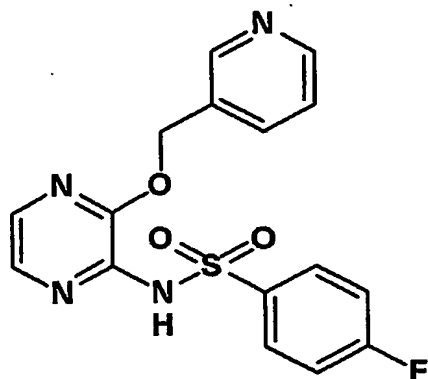
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.11(s, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.76(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(dd, J=8.1, 7.2Hz, 2H), 6.97(d, J=8.1Hz, 2H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 4.61(m, 2H), 4.34(m, 2H)。

【0245】

実施例4 (2)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化103】



【0246】

TLC: Rf 0.21(クロロホルム:メタノール=10:1);

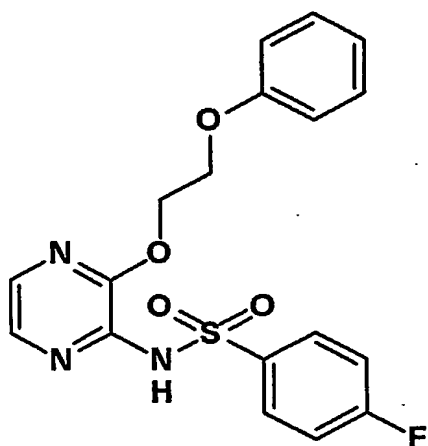
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.10(s, 1H), 8.75(d, J=2.1Hz, 1H), 8.55(dd, J=4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.05(dd, J=7.2, 5.1Hz, 2H), 7.93(m, 1H), 7.79(d, J=3.0Hz, 1H), 7.75(d, J=3.0Hz, 1H), 7.50-7.35(m, 3H), 5.42(s, 2H).

【0247】

実施例4 (3)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化104】



【0248】

TLC: Rf 0.33(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.04(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.

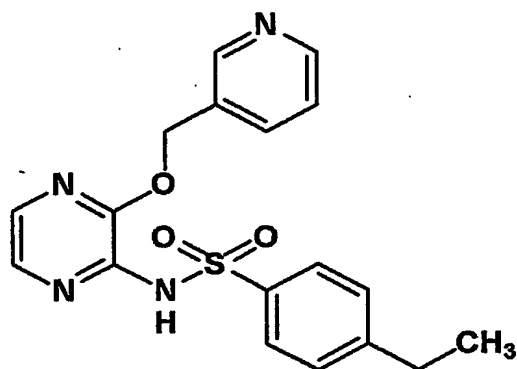
3.9(t, J=8.7Hz, 2H), 7.29(t, J=8.7Hz, 2H), 6.97(d, J=7.5Hz, 2H), 6.92(d, J=7.2Hz, 1H), 4.61(m, 2H), 4.34(m, 2H)。

【 0 2 4 9 】

実施例 4 (4)

2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【 化 1 0 5 】



【 0 2 5 0 】

TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

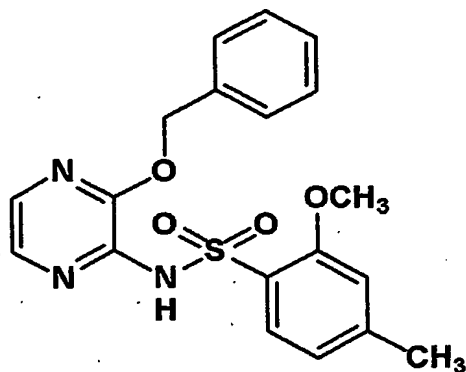
NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.95(s, 1H), 8.74(d, J=1.8Hz, 1H), 8.54(dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.93(dt, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 7.76(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.74(d, J=3.0Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 7.38(d, J=8.4 Hz, 2H), 5.40(s, 2H), 2.65(q, J=7.5Hz, 2H), 1.16(t, J=7.5Hz, 3H)。

【 0 2 5 1 】

実施例 4 (5)

2 - (フェニルメチルオキシ) - 3 - (2 - メトキシ - 4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化106】



【0252】

TLC: R_f 0.59(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

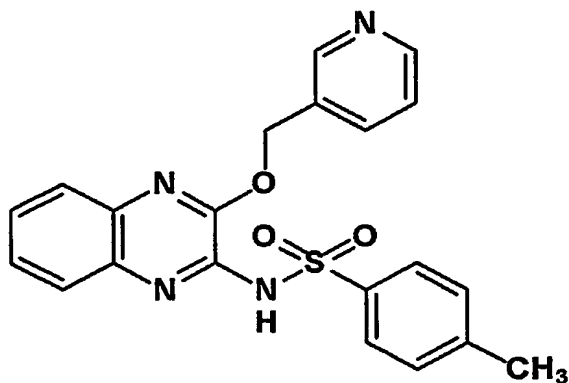
NMR(CDCl₃): δ 7.98(d, J=8.1Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.68(d, J=3.0Hz, 1H), 7.63(d, J=3.0Hz, 1H), 7.44-7.40(m, 5H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 5.40(s, 2H), 3.72(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

【0253】

実施例 5

2-(ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-((4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化107】



2,3-ジクロロピラジンの代わりに、2,3-ジクロロキノキサリン、ベンジルアルコールの代わりに、3-(ヒドロキシメチル)ピリジンを用いて、参考例2→実施例1と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0254】

TLC : Rf 0.22(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.39(brs, 1H), 8.84(d, J=1.8Hz, 1H), 8.58(dd, J=4.5, 1.8Hz, 1H), 8.06(d, J=8.1Hz, 2H), 8.02(m, 1H), 7.80-7.65(m, 2H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.46(m, 1H), 7.40(d, J=8.1Hz, 2H), 5.57(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

【 0 2 5 5 】

実施例 5 (1) ~ 5 (17)

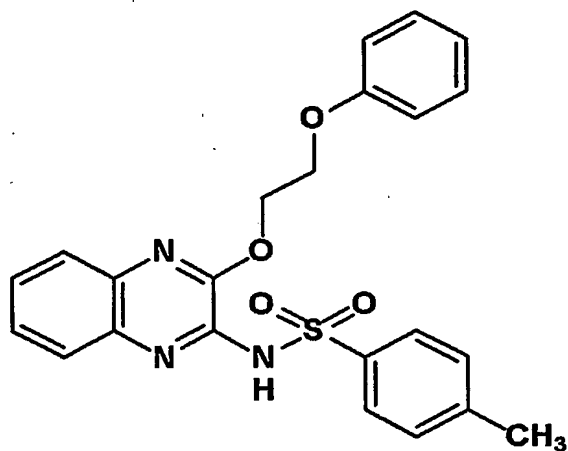
2, 3-ジクロロキノキサリン誘導体または相当するピラジン誘導体、4-メチルベンゼンスルホンアミドの代わりに、相当するスルホンアミド誘導体、ベンジルアルコールの代わりに、3-(ヒドロキシメチル)ピリジンを用いて、実施例 5 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【 0 2 5 6 】

実施例 5 (1)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【 化 1 0 8 】



【 0 2 5 7 】

TLC : Rf 0.71(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

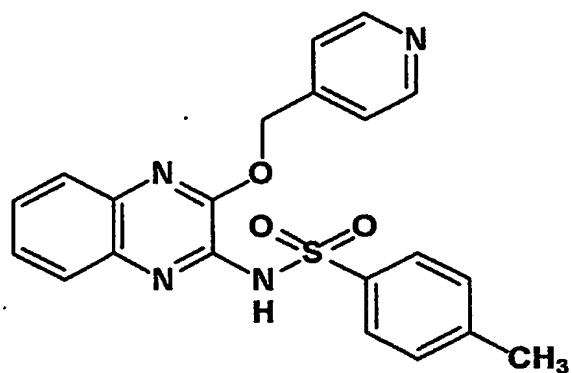
NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.30(br, 1H), 8.05(m, 2H), 7.70(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.40-7.28(m, 4H), 7.01-6.95(m, 3H), 4.75(m, 2H), 4.43(m, 2H), 2.33(s, 3H)。

【 0 2 5 8 】

実施例 5 (2)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化109】



【0259】

TLC: Rf 0.51(クロロホルム:メタノール=10:1);

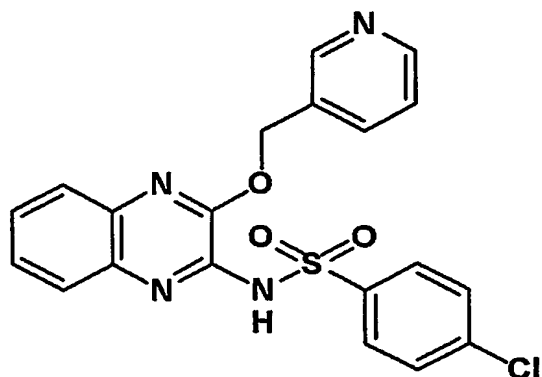
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.46(br, 1H), 8.60(m, 2H), 8.06(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.59(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.40(m, 2H), 5.59(s, 2H), 2.34(s, 3H).

【0260】

実施例 5 (3)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化110】



【0261】

TLC : Rf 0.15(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

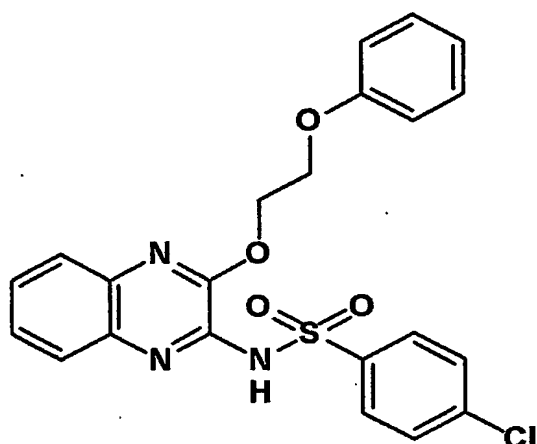
NMR(d_6 -DMSO) : δ 12.00-11.00(br, 1H), 8.82(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.56(dd, $J=4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.14(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.01(dt, $J=6.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.67(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53(m, 2H), 7.44(m, 1H), 5.55(s, 2H)。

【 0 2 6 2 】

実施例 5 (4)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【 化 1 1 1 】



【 0 2 6 3 】

TLC : Rf 0.83(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

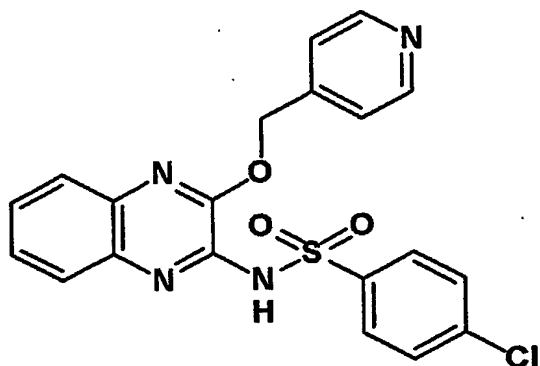
NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.50(brs, 1H), 8.20-8.10(m, 2H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.67(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.52(m, 2H), 7.29(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.99(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.94(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.42(m, 2H)。

【 0 2 6 4 】

実施例 5 (5)

2 - ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化112】



【0265】

TLC: Rf 0.12(クロロホルム:メタノール=10:1);

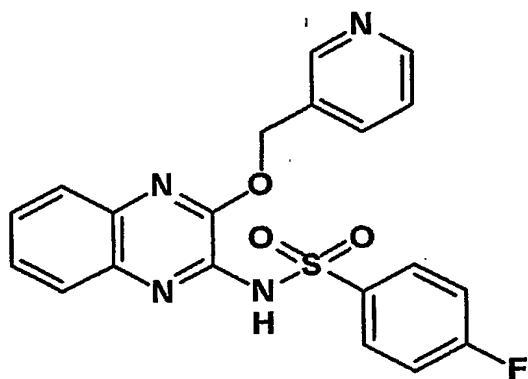
NMR(d_6 -DMSO): δ 8.58(m, 2H), 8.13(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.70-7.57(m, 4H), 7.55(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 7.45(m, 2H), 5.55(s, 2H)。

【0266】

実施例5(6)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化113】



【0267】

TLC: Rf 0.15(クロロホルム:メタノール=10:1);

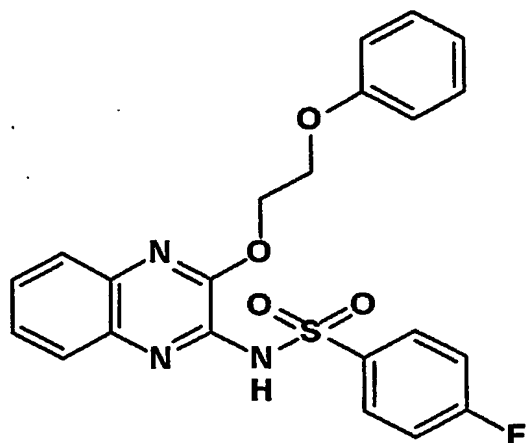
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.50(brs, 1H), 8.82(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.56(dd, $J=4.5$, 1.8Hz, 1H), 8.21(m, 2H), 8.01(dt, $J=7.8$, 1.8Hz, 1H), 7.78-7.66(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.41(m, 2H), 5.55(s, 2H)。

【0268】

実施例 5 (7)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

【化114】



【0269】

TLC: Rf 0.71(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

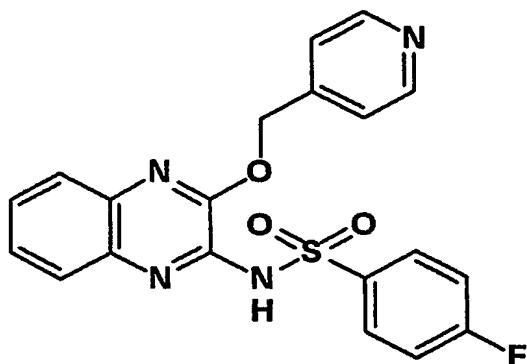
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.41(brs, 1H), 8.22(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.43(t, J=8.7Hz, 2H), 7.30(dd, J=8.7, 7.5Hz, 2H), 7.00(d, J=7.8Hz, 2H), 6.94(t, J=7.5Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.42(m, 2H)。

【0270】

実施例 5 (8)

2-(4-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化115】



【0271】

TLC: Rf 0.10(クロロホルム:メタノール=10:1);

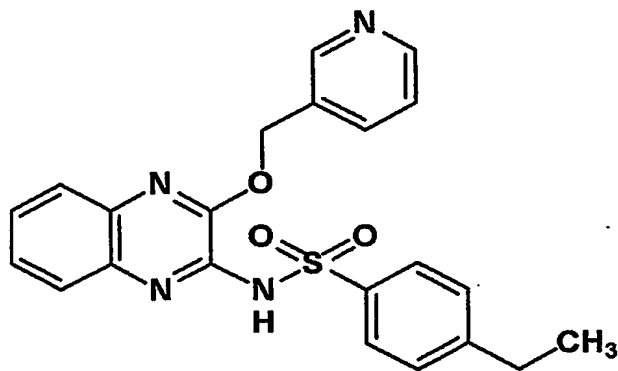
NMR(d_6 -DMSO): δ 8.59(m, 2H), 8.24(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.44(m, 2H), 5.57(s, 2H)。

【0272】

実施例5(9)

2-(ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化116】



【0273】

TLC: Rf 0.18(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.40(brs, 1H), 8.82(d, J=1.5Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H), 8.01(m, 1H), 7.80-7.65(m, 2H), 7.60-7.48(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 2.63(q, J=7.2H

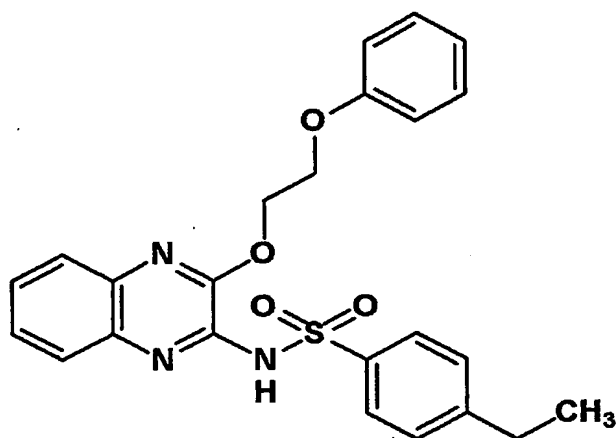
z, 2H), 1.14(t, J=7.2Hz, 3H)。

【0274】

実施例 5 (10)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化117】



【0275】

TLC: Rf 0.76(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

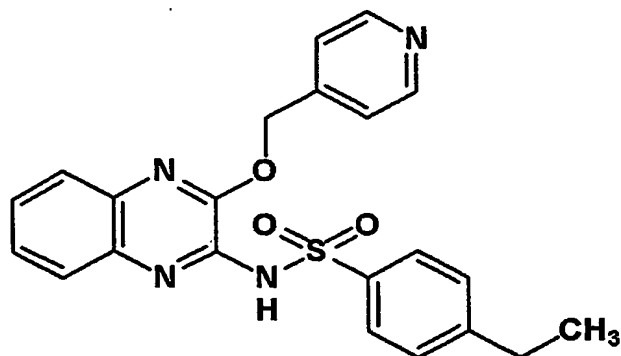
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.28(s, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 7.71(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.41(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(dd, J=8.1, 7.2Hz, 2H), 6.99(d, J=8.1Hz, 2H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 4.74(m, 2H), 4.42(m, 2H), 2.63(q, J=7.5Hz, 2H), 1.14(t, J=7.5Hz, 3H)。

【0276】

実施例 5 (11)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化118】



【0277】

TLC: Rf 0.10(クロロホルム:メタノール=10:1);

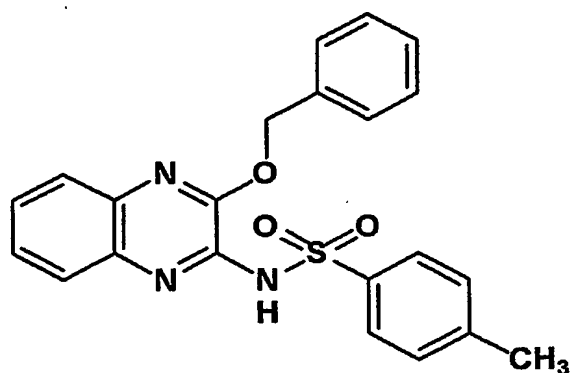
NMR(d_6 -DMSO): δ 8.59(m, 2H), 8.08(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.74(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.59(d, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.51(m, 2H), 7.43(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.58(s, 2H), 2.64(q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.15(t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0278】

実施例5 (12)

2-(フェニルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)
キノキサリン

【化119】



【0279】

TLC: Rf 0.71(ヘキササン:酢酸エチル=1:1);

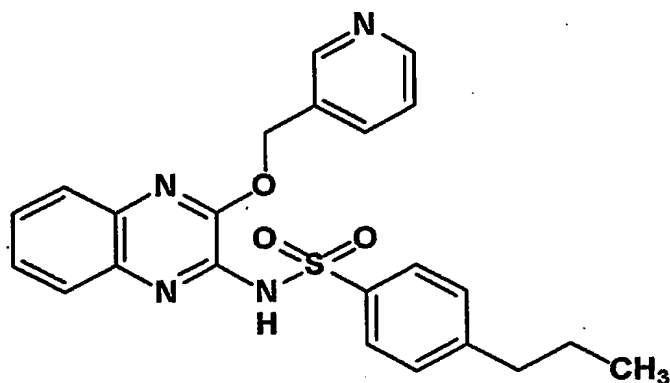
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.27(s, 1H), 8.04(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.68(m, 2H), 7.58(d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.51(m, 2H), 7.44-7.28(m, 5H), 5.52(s, 2H), 2.33(s, 3H)

【0280】

実施例 5 (13)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化120】



【0281】

TLC.: Rf 0.49(クロロホルム:メタノール=10:1);

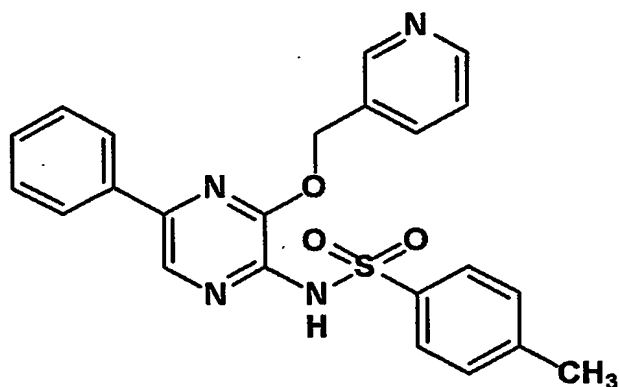
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.36(brs, 1H), 8.83(d, J=1.5Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H), 8.01(d, J=4.5Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 2.59(t, J=7.5Hz, 2H), 1.55(q, J=7.5Hz, 2H), 0.84(t, J=7.5Hz, 3H).

【0282】

実施例 5 (14)

6-フェニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化121】



【0283】

TLC: R_f 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

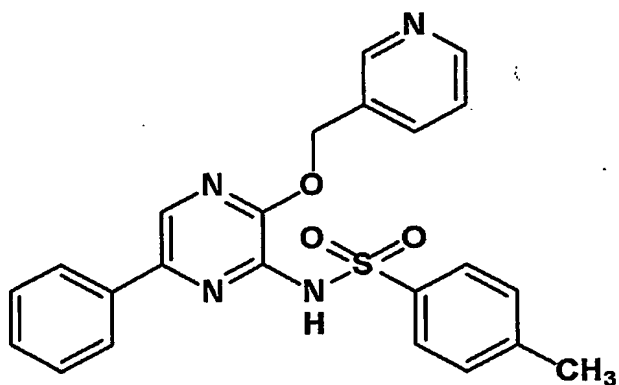
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.05(brs, 1H), 8.82(d, J=2.1Hz, 1H), 8.54(dd, J=3.9, 2.1Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.99(dd, J=3.9, 1.8Hz, 3H), 7.89(d, J=8.1Hz, 2H), 7.45-7.36(m, 6H), 5.56(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

【0284】

実施例5 (15)

5-フェニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化122】



【0285】

TLC: R_f 0.29(ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.14(brs, 1H), 8.79(m, 1H), 8.55(m, 1H), 8.35(s, 1H), 7.96(m, 4H), 7.77(d, J=6.9Hz, 2H), 7.46-7.36(m, 5H), 5.47(s, 2H), 2.33(s

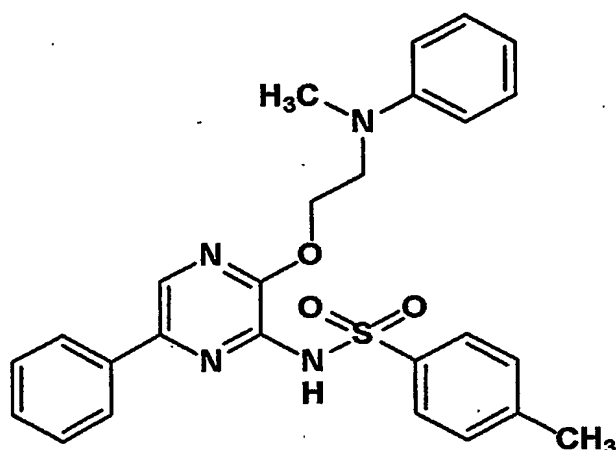
, 3H)。

【0286】

実施例 5 (16)

5-フェニル-2-(2-(N-フェニル-N-メチルアミノ)エチルオキシ)-
-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化123】



【0287】

TLC: Rf 0.41(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

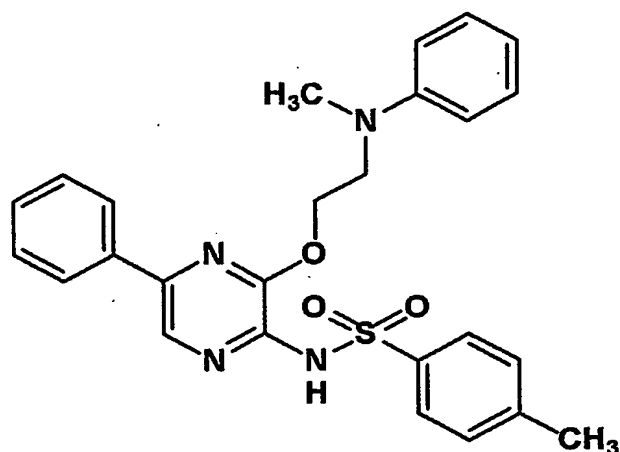
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.91(brs, 1H), 8.30(s, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 2H), 7.76
(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40(m, 5H), 7.16(t, J=8.4Hz, 2H), 6.77(d, J=8.4Hz, 2H),
, 6.61(t, J=8.4Hz, 1H), 4.50(t, J=6.0Hz, 2H), 3.78(t, J=6.0Hz, 2H), 2.9
7(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

【0288】

実施例 5 (17)

6-フェニル-2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-
-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 124】



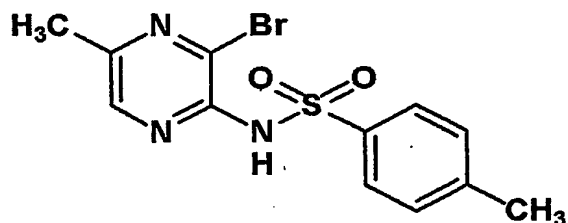
NMR(CDCl₃) : δ 8.21(s, 1H), 8.07(d, J=7.8Hz, 2H), 7.75(d, J=7.8Hz, 2H), 7.48-7.29(m, 11H), 4.49(br, 2H), 4.00(br, 2H), 3.31(br, 3H), 2.41(s, 3H)

【0289】

参考例 3

2-ブロモ-6-メチル-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 125】



2, 6-ジブロモ-3-アミノピラジンの代わりに、2-ブロモ-3-アミノ-6-メチルピラジンを用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0290】

TLC : R_f 0.61(ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1) ;

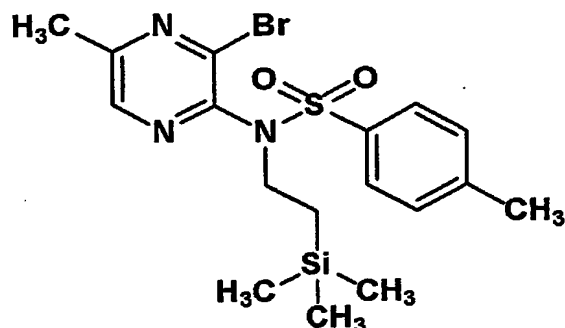
NMR(d₆-DMSO) : δ 10.82(br, 1H), 8.13(s, 1H), 7.85(d, J=8.1Hz, 2H), 7.37(d, J=8.1Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

【0291】

参考例 4

2-ブロモ-6-メチル-3-(N-(4-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエチル)アミノ)ピラジン

【化 1 2 6】



参考例 3 で製造した化合物 (1 g) と 2-(トリメチルシリル) エタノール (0.628 ml) のジクロロメタン (25 ml) 溶液に 1.73 mol/g のポリマーサポートトリフェニルホスフィン (2.53 g、カタログ番号: 800380、アルゴノートテクノロジー株式会社) とジエチルアゾジカルボキシレート (1.99 ml、40% トルエン溶液) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間、室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (320 mg) を得た。

【0 2 9 2】

TLC: R_f 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1);

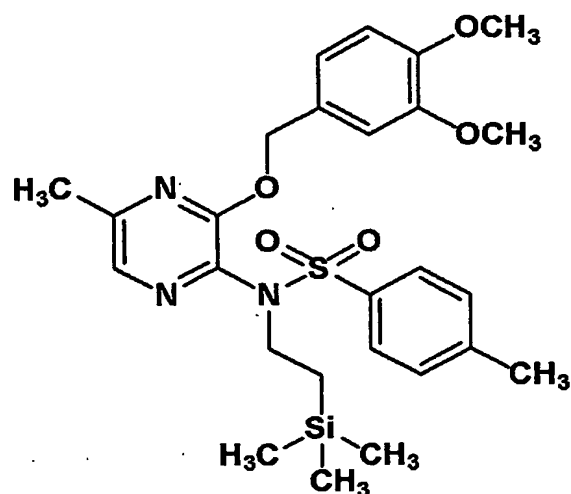
NMR(CDCl₃): δ 7.92(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(d, J=8.4Hz, 2H), 7.15(s, 1H) < 3.69(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.34(s, 3H), 0.67(m, 2H), -0.07(s, 9H)。

【0 2 9 3】

参考例 5

6-メチル-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(N-(4-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエチル)アミノ)ピラジン

【化 127】



参考例 4 で製造した化合物とベンジルアルコールの代わりに、3, 4-ジメトキシベンジルアルコールを用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

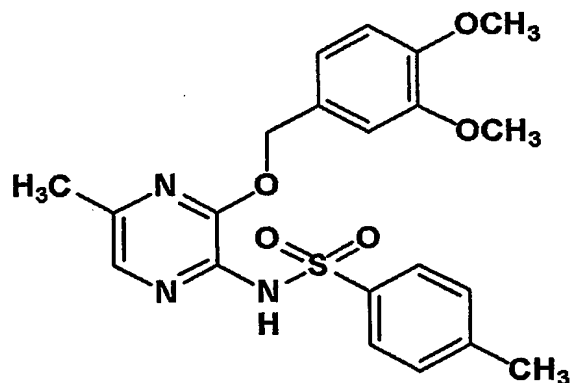
TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ; 。

【0294】

実施例 6

6-メチル-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 128】



参考例 5 で製造した化合物を過剰量の 1 N テトラブチルアンモニウムフルオリドに溶解した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) によ

って精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (88mg) を得た。

【0295】

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

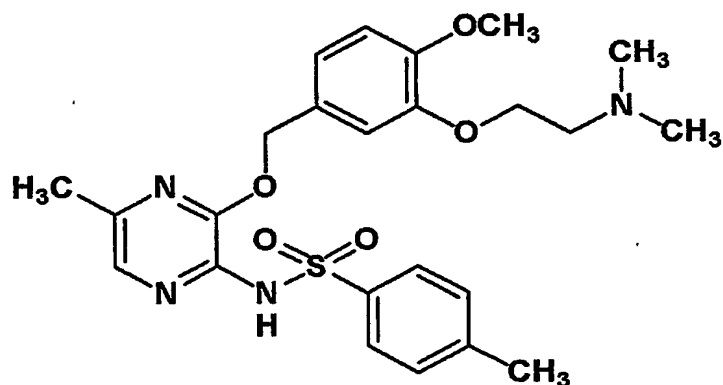
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.58(br, 1H), 7.82(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.32(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.13(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.94(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.74(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.27(s, 3H)。

【0296】

実施例 6 (1)

6-メチル-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化129】



3, 4-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに、3-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-4-メトキシベンジルアルコールを用いて、参考例 5 → 実施例 6 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0297】

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール = 10:1);

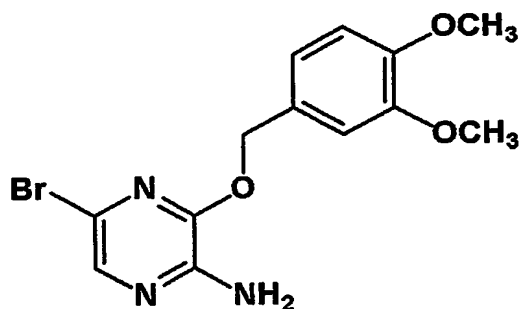
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.78(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.28(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.15(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.06(t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.76(t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.32(s, 6H), 2.23(s, 3H)。

【0298】

参考例 6

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-アミノピラジン

【化130】



2,6-ジブロモ-3-アミノピラジンとベンジルアルコールの代わりに、3,4-ジメトキシベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0299】

TLC: Rf 0.35(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

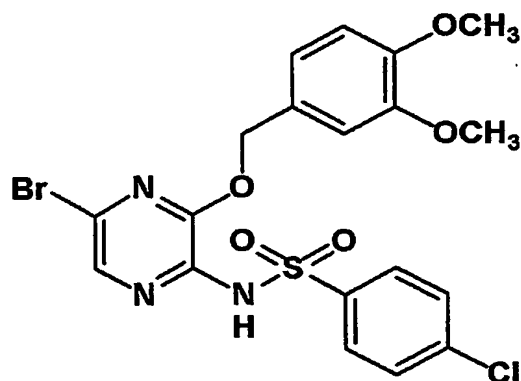
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.60(s, 1H), 7.13(d, J=1.8Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 6.49(br, 2H), 3.76(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

【0300】

実施例 7

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 131】



参考例 6 で製造した化合物と 4-メチルベンゼンスルホニルクロライドの代わりに、4-クロロベンゼンスルホニルクロライドを用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0301】

TLC : R_f 0.50 (ベンゼン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.25 (br, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.63 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.14 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

【0302】

実施例 7 (1) ~ 7 (4)

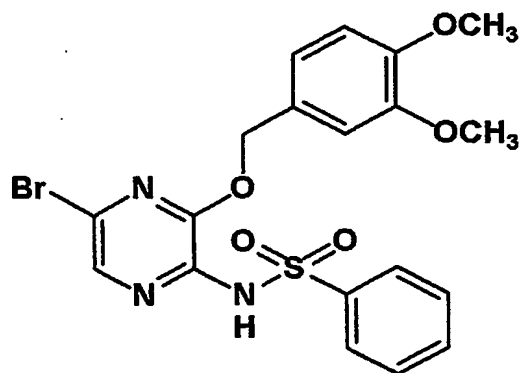
参考例 6 で製造した化合物と 4-クロロベンゼンスルホニルクロライドの代わりに、相当するスルホニルクロライド誘導体を用いて、実施例 7 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【0303】

実施例 7 (1)

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化132】



【0304】

TLC: Rf 0.52(ベンゼン:酢酸エチル=3:1);

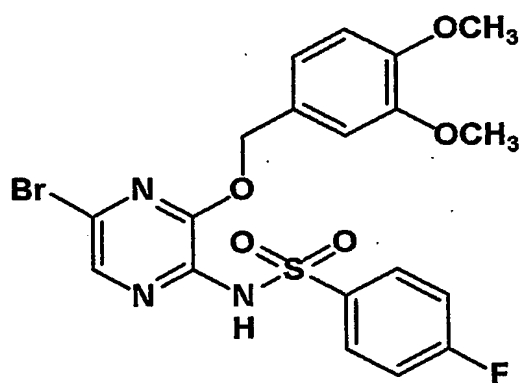
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.15(br, 1H), 7.97-7.91(m, 3H), 7.64-7.53(m, 3H), 7.15(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.05(dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

【0305】

実施例7(2)

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化133】



【0306】

TLC: Rf 0.48(ベンゼン:酢酸エチル=3:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.18(br, 1H), 8.01(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.40(t, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.14(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.05(dd, $J=8.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.96(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

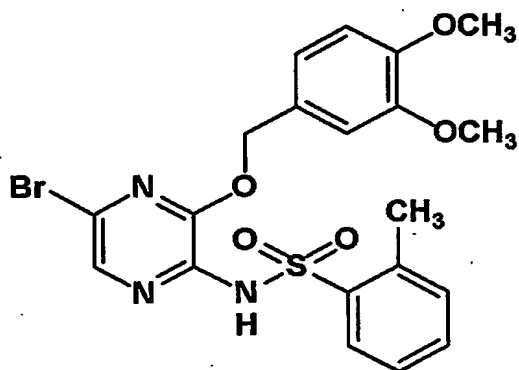
z, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

【0307】

実施例 7 (3)

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化134】



【0308】

TLC: Rf 0.60(ベンゼン:酢酸エチル=3:1);

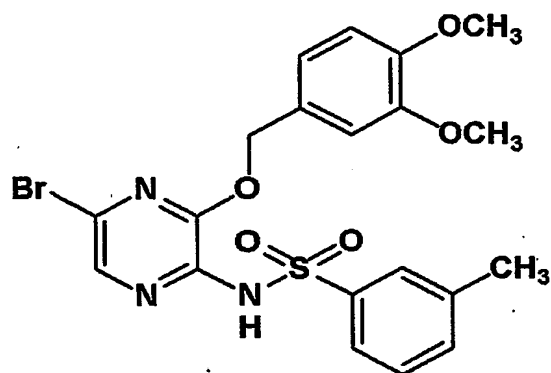
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.10(br, 1H), 7.93(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.44(d, J=5.1 Hz, 2H), 7.15(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.95(d, J=8.4 Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

【0309】

実施例 7 (4)

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化135】



【0310】

TLC: Rf 0.60 (ベンゼン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

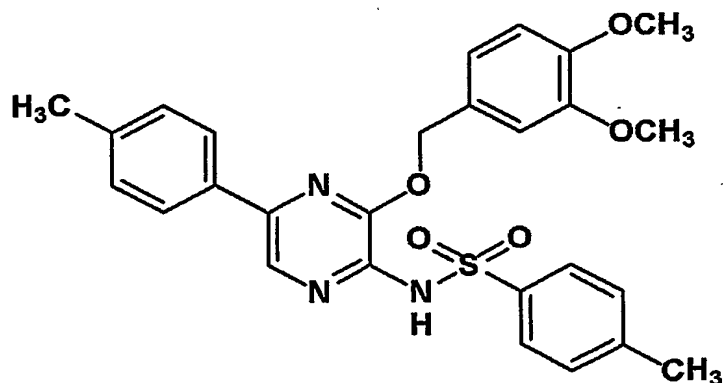
NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.32(br, 1H), 7.92(m, 1H), 7.83(s, 1H), 7.50(dt, J=1.2, 7.5Hz, 1H), 7.35(m, 2H), 7.15(d, J= 1.2Hz, 1H), 7.03(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.95(d, J= 8.1Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.57(s, 3H)。

【0311】

実施例 8

6-(4-メチルフェニル)-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化136】



実施例 1 (2) で製造した化合物 (70 mg)、4-メチルフェニルホウ酸 (38 mg) と炭酸ナトリウム (60 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (1 ml) と水 (0.5 ml) 溶液にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム

(II) (4.9mg、5% N-メチルピロリドン溶液)を加えた。反応混合物を 80℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 → 3 : 1）によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (48mg) を得た。

【0312】

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.88 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

【0313】

実施例 8 (1) ~ 8 (3)

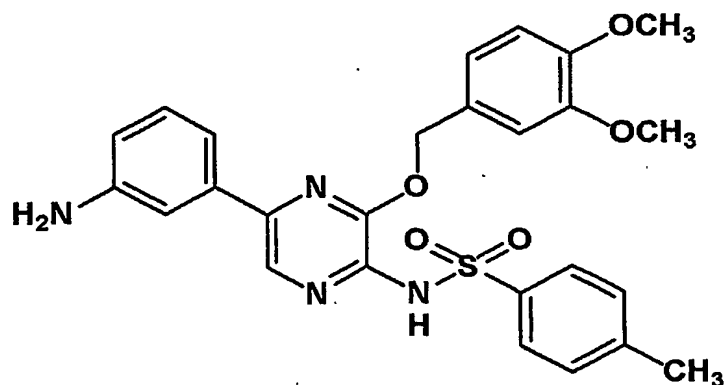
4-メチルフェニルホウ酸の代わりに、相当するホウ酸誘導体を用いて、実施例 8 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【0314】

実施例 8 (1)

6-(3-アミノフェニル)-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化137】



【0315】

TLC : Rf 0.31(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

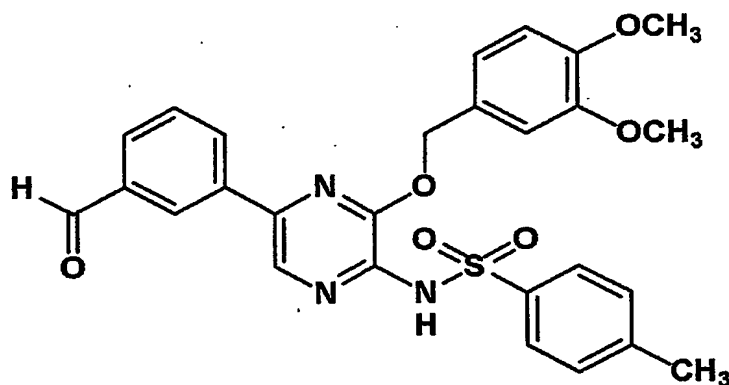
NMR(d_6 -DMSO) : δ 8.17(s, 1H), 7.87(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(d, J=7.8Hz, 2H), 7.23(d, J=9.3Hz, 2H), 7.10(m, 3H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 6.58(dt, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 3.73(s, 6H), 2.35(s, 3H)。

【0316】

実施例 8 (2)

6-(3-ホルミルフェニル)-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化138】



【0317】

TLC : Rf 0.36(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

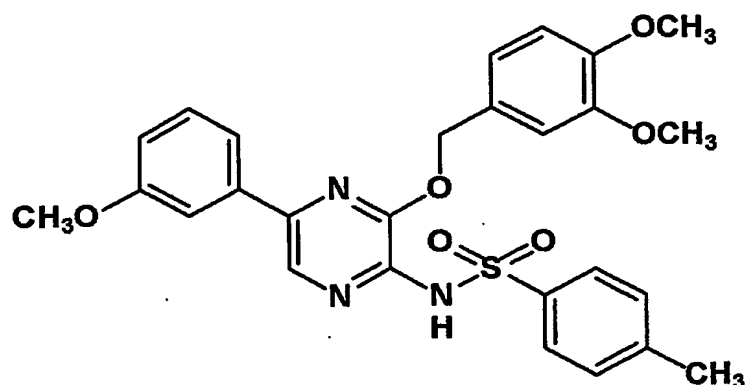
NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.04(br, 1H), 10.07(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.33(d, J=7.8Hz, 1H), 7.90(m, 3H), 7.68(t, J=7.8Hz, 1H), 7.36(d, J=7.8Hz, 2H), 7.20(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.72(s, 6H), 2.35(s, 3H)。

【0318】

実施例 8 (3)

6-(3-メトキシフェニル)-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化139】



【0319】

TLC: R_f 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

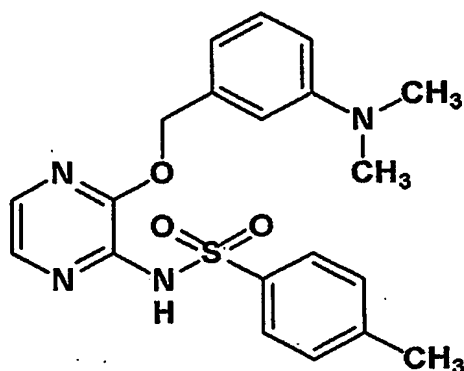
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.95(br, 1H), 8.35(s, 1H), 7.84(d, J=8.1Hz, 2H), 7.57(d, J=8.1Hz, 1H), 7.51(m, 1H), 7.35(m, 3H), 7.19(d, J=1.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 6.94(m, 2H), 5.43(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.72(s, 6H), 2.34(s, 3H).

【0320】

実施例9

2-(3-ジメチルアミノフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化140】



実施例3(5)で製造した化合物(367mg)のジクロロメタン(8ml)溶液に37%ホルムアルデヒド水溶液(297 μ l)を室温に加えた。混合物に0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(839mg)を加えた。反応混合物を

室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（328mg）を得た。

【0321】

TLC：Rf 0.65（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

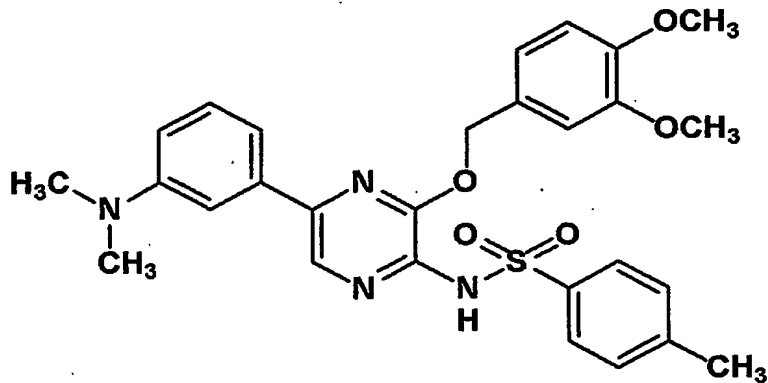
NMR(d_6 -DMSO)： δ 10.90(s, 1H), 7.88(d, J=8.1Hz, 2H), 7.78 7.66(m, 2H), 7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 7.17(t, J=8.4Hz, 1H), 6.84(brs, 1H), 6.77(brd, J=7.8Hz, 1H), 6.68(m, 1H), 5.33(s, 2H), 2.89(s, 6H), 2.36(s, 3H)。

【0322】

実施例9(1)

6-(3-ジメチルアミノフェニル)-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化141】



実施例3(5)で製造した化合物の代わりに、実施例8(1)で製造した化合物を用いて、実施例9と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0323】

TLC：Rf 0.47（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR(d_6 -DMSO)： δ 10.90(br, 1H), 8.30(s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28-7.18(m, 4H), 7.07(dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 6.92(d, J=8.1Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 5.44(s, 2H), 3.72(s, 6H), 2.93(s, 6H), 2.35(s,

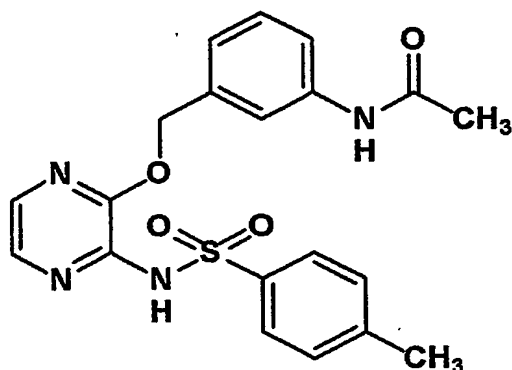
3H)。

【0324】

実施例 10

2-((3-アセチルアミノフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化142】



実施例 3 (5) で製造した化合物 (150mg) のジクロロメタン (6ml) 溶液にピリジン (131 μ l) と無水酢酸 (76 μ l) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、2N 塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (153mg) を得た。

【0325】

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン：酢酸エチル=1：2)；

NMR(d_6 -DMSO)： δ 10.92(s, 1H), 9.98(s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80-7.68(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.56(d, J=7.5Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(t, J=7.5Hz, 1H), 7.17(d, J=7.5Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 2.36(s, 3H), 2.04(s, 3H)。

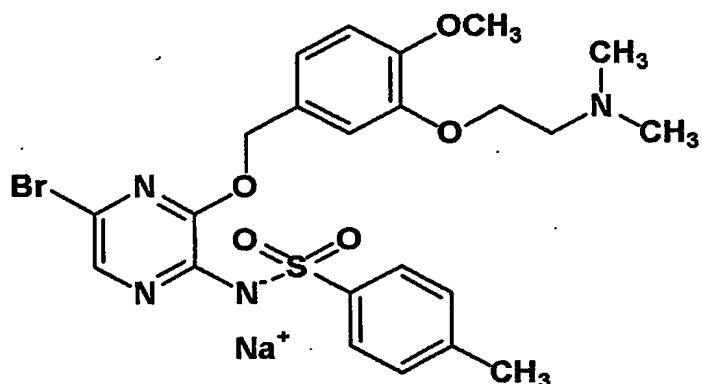
【0326】

実施例 11

6-ブロモ-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラ

ジン・ナトリウム塩

【化143】



実施例 1 (3) で製造した化合物 (120mg) のエタノール (2ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.217ml) を加えた。反応混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (94mg) を得た。

【0327】

TLC: R_f 0.32 (クロロホルム: メタノール = 10:1);

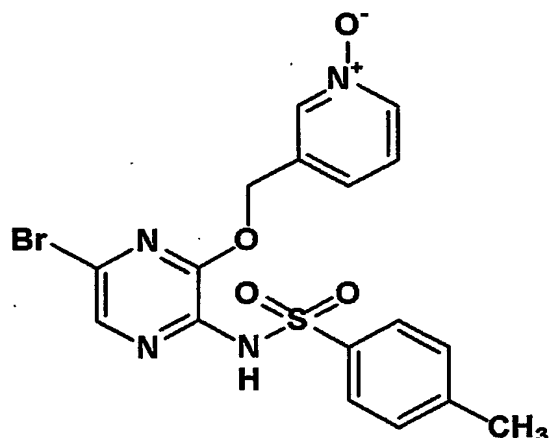
NMR(d_6 -DMSO): δ 7.62(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(s, 1H), 7.10(m, 3H), 7.00(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.02(t, J=6.0Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.61(t, J=6.0Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.20(s, 6H)。

【0328】

実施例 12

6-ブロモ-2-((ピリジン-1-オキシド-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 144】



実施例 1 (1) で製造した化合物 (500mg) のクロロホルム (5 ml) 溶液に 0℃ で 70% m-クロロ過安息香酸 (340mg) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 1 : 2 → 0 : 1 → 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 → 3 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (317mg) を得た。

【0329】

TLC : R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

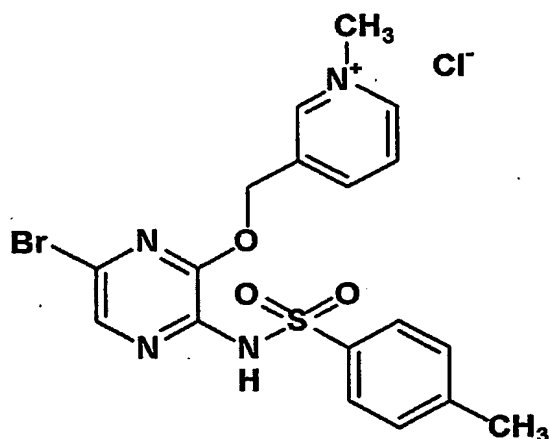
NMR (d₆-DMSO) : δ 11.28 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0330】

実施例 13

6-ブロモ-2-((1-メチルピリジニウム-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・クロライド

【化 145】



実施例 1 (1) で製造した化合物 (300mg) のアセトン (5ml) 溶液にヨウ化メチル (64 μ l) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液を塩素イオン交換樹脂 (前洗浄: メタノール \times 2、水 \times 2、メタノール \times 2) を通して精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (288mg) を得た。

【0331】

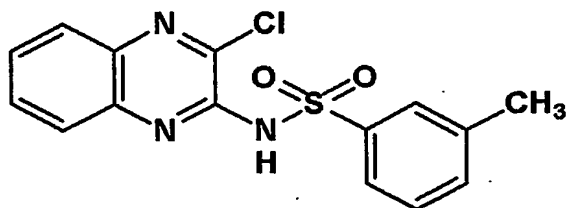
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.30(br, 1H), 9.38(s, 1H), 9.02(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.75(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.20(dd, $J=8.1, 6.0$ Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.89(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.36(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.58(s, 2H), 4.41(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

【0332】

参考例 7

2-クロロ-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 146】



2, 3-ジクロロピラジンの代わりに 2, 3-ジクロロキノキサリンを、4-メチルベンゼンスルホンアミドの代わりに 3-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて参考例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0333】

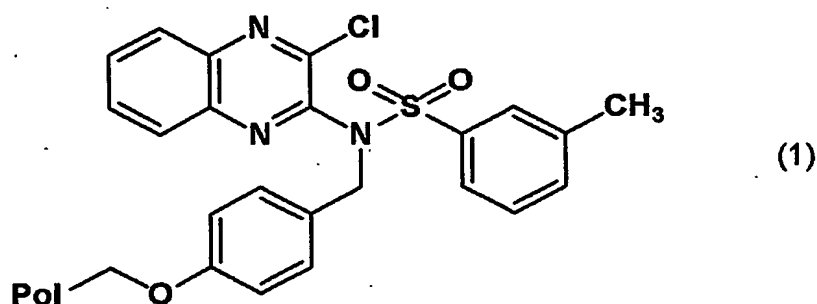
TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 8.12 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.71 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

【0334】

参考例 8

【化147】



(以下、式中のPolは1%ジビニルベンゼン共重合型ポリスチレン樹脂を表す。

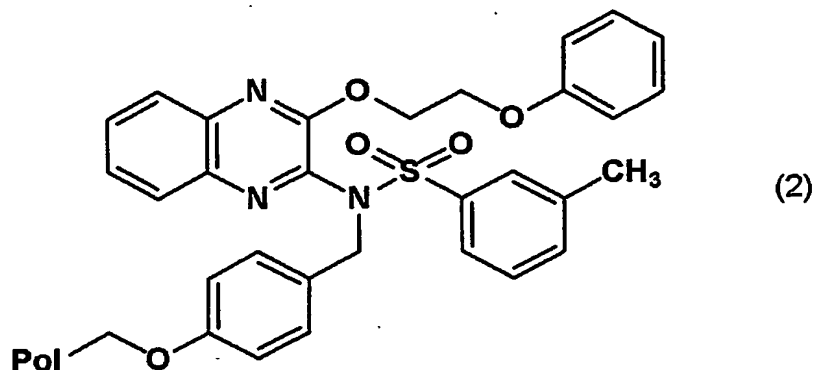
)

Wang樹脂（渡辺化学工業株式会社、1%ジビニルベンゼン共重合型ポリスチレン、100~200メッシュ、カタログ番号 A00110、0.82 mmol/g、4.0 g）を無水テトラヒドロフラン（40 ml）に懸濁させ、-78℃でアルゴン雰囲気下、参考例7で製造した化合物（1.82 g）、トリフェニルホスフィン（1.29 g）、40%アゾジカルボン酸・ジエチルエステルのトルエン溶液（2.24 ml）を順次加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン（40 ml）で3回、メタノール（40 ml）で2回、塩化メチレン（40 ml）で4回順次洗浄し、乾燥し、化合物（1）（5.36 g）を得た。

【0335】

参考例 9

【化148】



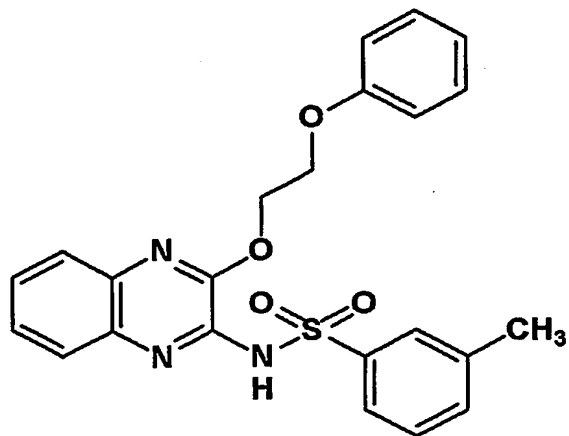
参考例 8 で製造した化合物 (1) (750mg) を無水テトラヒドロフラン (6 ml) に懸濁させ、室温でアルゴン雰囲気下、2-フェノキシエタノール (1.15 ml)、1.0M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (2.3 ml) を順次加えた。反応混合物を 60℃ で 24 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (10 ml) で 3 回、塩化メチレン (10 ml) で 3 回順次洗浄し、乾燥し、化合物 (2) (834 mg) を得た。

【0336】

実施例 14

2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化149】



参考例 9 で製造した化合物 (2) (834mg) を 50% トリフルオロ酢酸の 1

、2-ジクロロエタン溶液 (10 ml) に室温で懸濁させた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られた樹脂を50%トリフルオロ酢酸の1, 2-ジクロロエタン溶液 (10 ml) で3回洗浄した。得られたろ液および洗浄液を集め、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (168 mg) を得た。

【0337】

TLC: Rf 0.56 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) ;

NMR (d_6 -DMSO): δ 11.34 (br, 1H), 8.10-7.85 (m, 2H), 7.84-7.62 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.32 (t, J=8.1Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.97 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

HPLC保持時間 (分) : 4.18;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

Massデータ: 893 ($2M+Na$)⁺, 436 ($M+H$)⁺。

【0338】

実施例14 (1) ~ 14 (210)

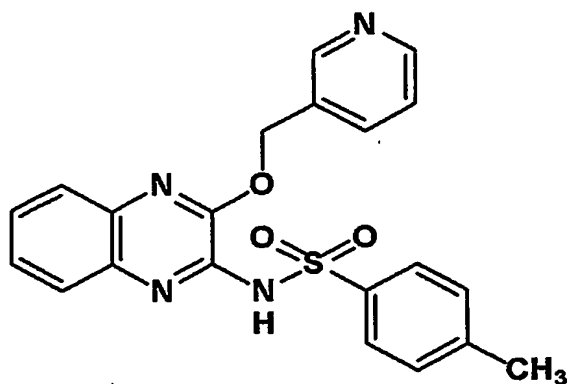
2, 3-ジクロロキノキサリン、相当するスルホンアミド誘導体および相当するアルコール誘導体を用いて、参考例7→参考例8→参考例9→実施例14と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【0339】

実施例14 (1)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化150】



HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

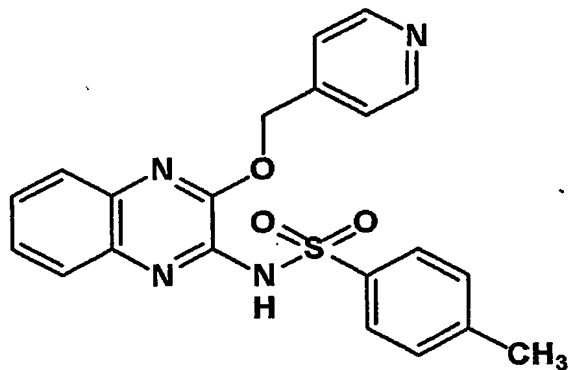
Massデータ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺.

【0340】

実施例14 (2)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化151】



HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 835 (2M+Na)⁺, 407 (M+H)⁺.

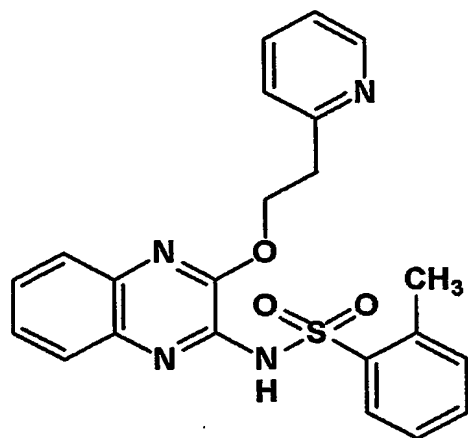
【0341】

実施例14 (3)

2-(2-((ピリジン-2-イル)エチルオキシ))-3-(2-メチルフェニル

スルホニルアミノ) キノキサリン

【化152】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

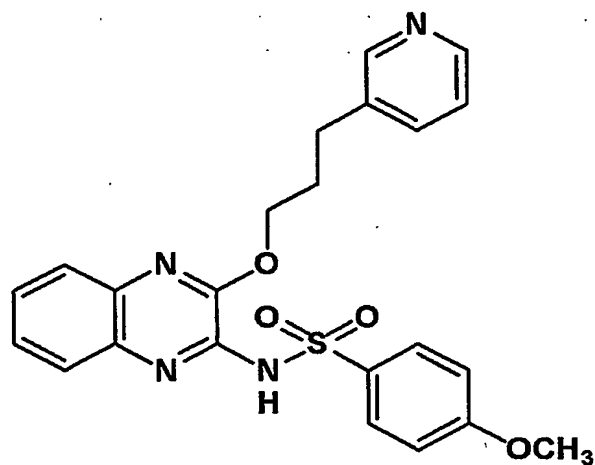
Massデータ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

【0342】

実施例 14 (4)

2 - (3 - (ピリジン-3-イル) プロピルオキシ) - 3 - (4-メトキシフェ
ニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化153】



HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

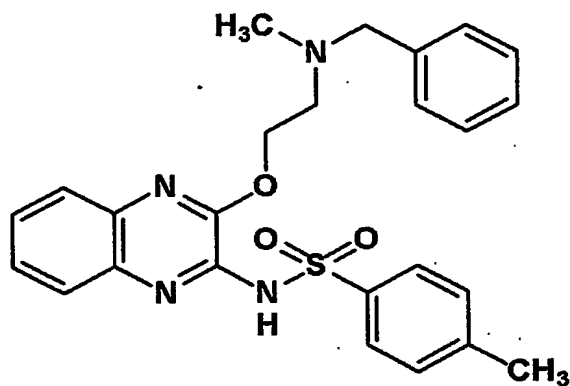
Massデータ : 923 (2M+Na)⁺, 451 (M+H)⁺。

【0343】

実施例14(5)

2-(2-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化154】



HPLC保持時間(分): 3.50;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

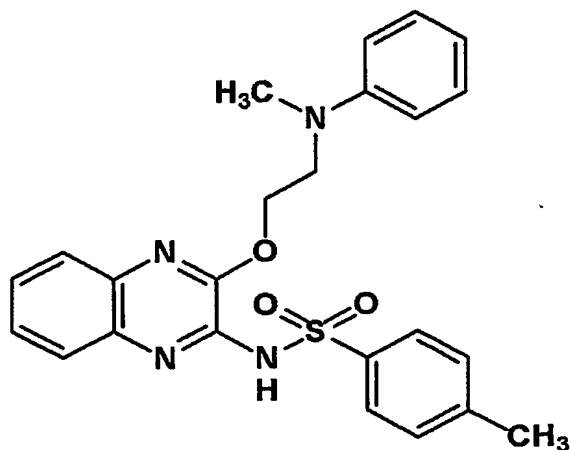
Massデータ: 463 (M+H)⁺, 242.

【0344】

実施例14(6)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化155】



HPLC保持時間(分): 3.64;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

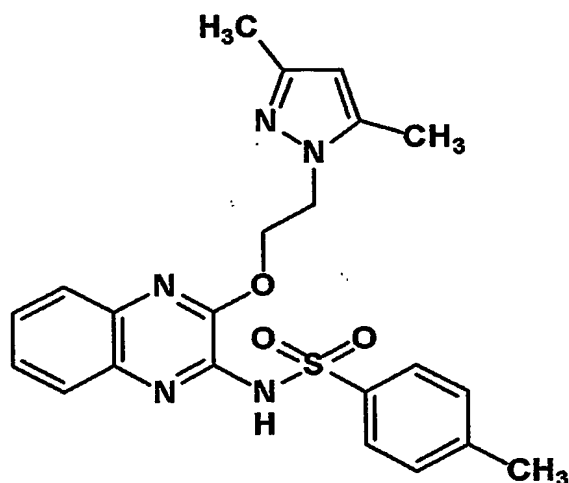
Massデータ : 449 (M+H)⁺。

【0345】

実施例14(7)

2-(2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化156】



HPLC保持時間(分) : 3.61 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

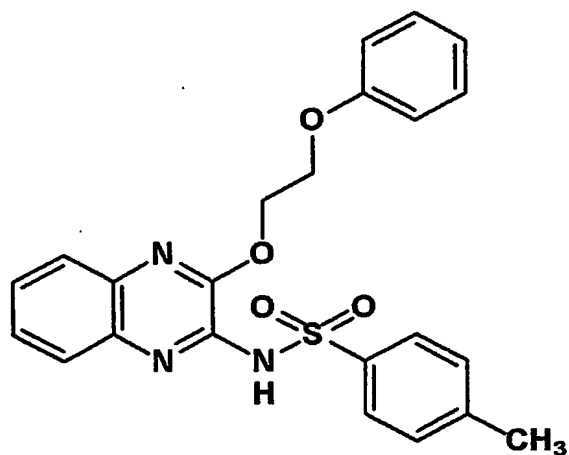
Massデータ : 438 (M+H)⁺。

【0346】

実施例14(8)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化157】



HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

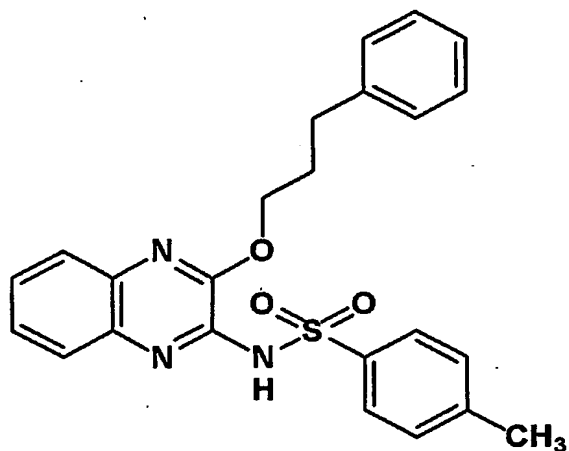
Massデータ : 893 (2M+Na)⁺, 436 (M+H)⁺。

【0347】

実施例14 (9)

2 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルア
ミノ) キノキサリン

【化158】



HPLC保持時間 (分) : 4.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

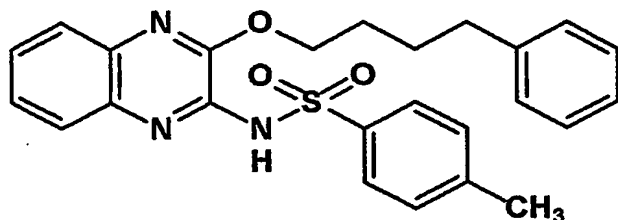
Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺。

【0348】

実施例 14 (10)

2-(4-フェニルブチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 159】



HPLC保持時間(分) : 4.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

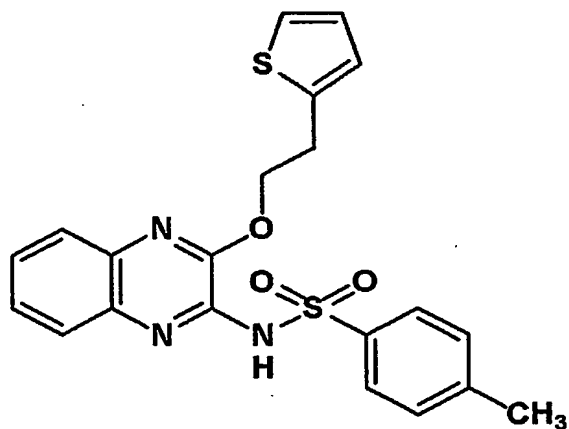
Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

【0349】

実施例 14 (11)

2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 160】



HPLC保持時間(分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

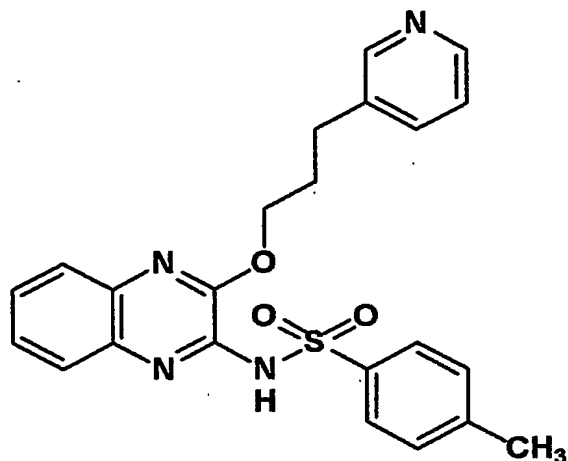
Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

【0350】

実施例 14 (12)

2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化161】



HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

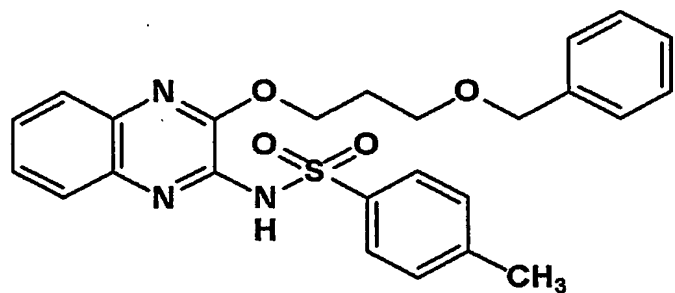
Massデータ : 435 (M+H)⁺.

【0351】

実施例14(13)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化162】



HPLC保持時間(分) : 4.23 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

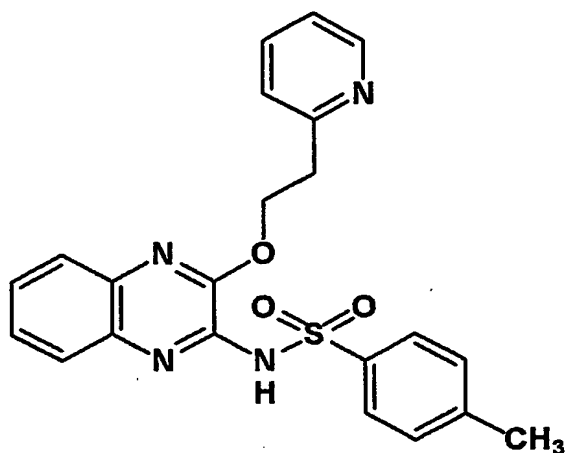
Massデータ : 464 (M+H)⁺.

【0352】

実施例14(14)

2-(2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化163】



HPLC保持時間(分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

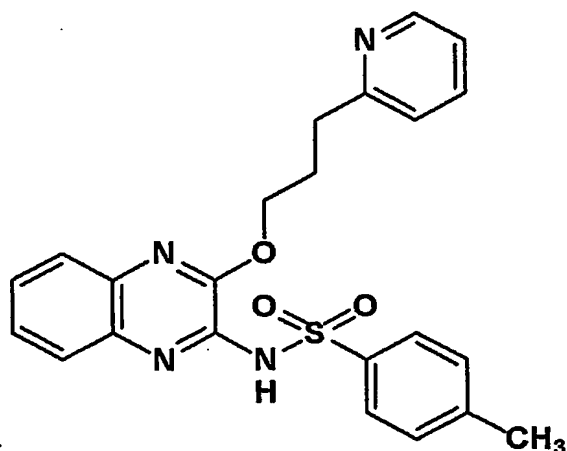
Massデータ : 421 (M+H)⁺.

【0353】

実施例14(15)

2-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化164】



HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

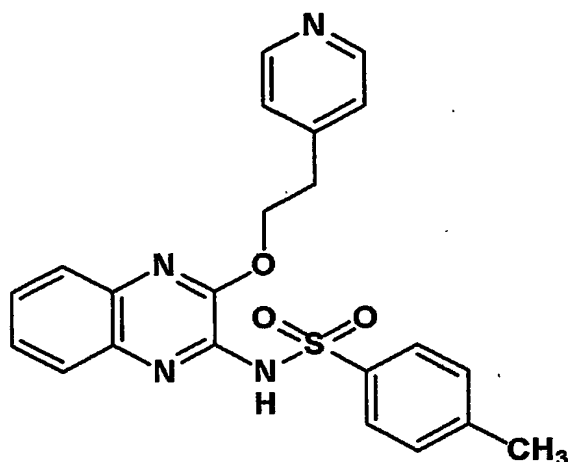
Massデータ : 435 (M+H)⁺。

【0354】

実施例 14 (16)

2- (2- (ピリジン-4-イル) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化165】



HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

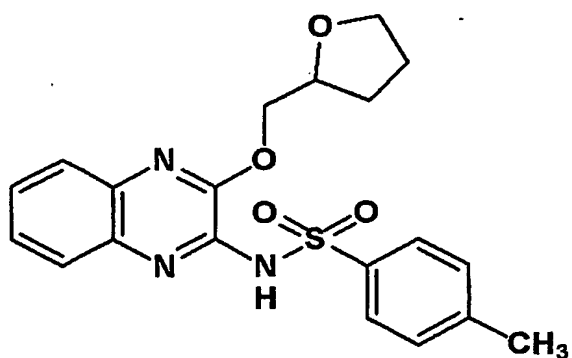
Massデータ : 421 (M+H)⁺。

【0355】

実施例 14 (17)

2- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェ
ニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化166】



HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

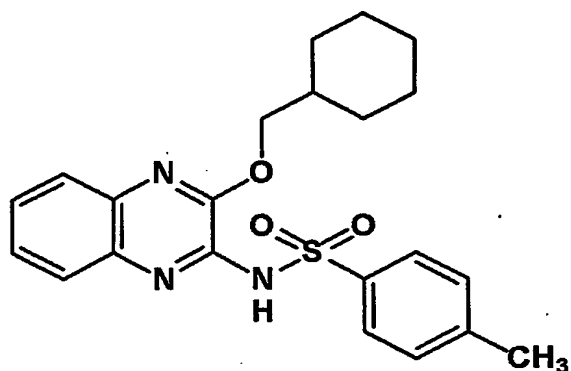
Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

【0356】

実施例 14 (18)

2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化167】



HPLC保持時間 (分) : 4.47 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

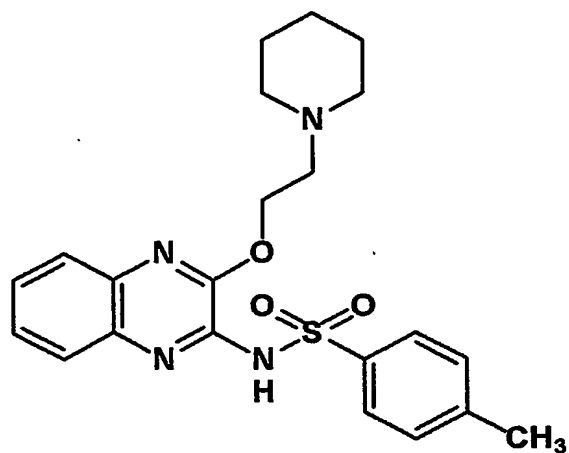
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

【0357】

実施例 14 (19)

2 - (2 - (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化168】



HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

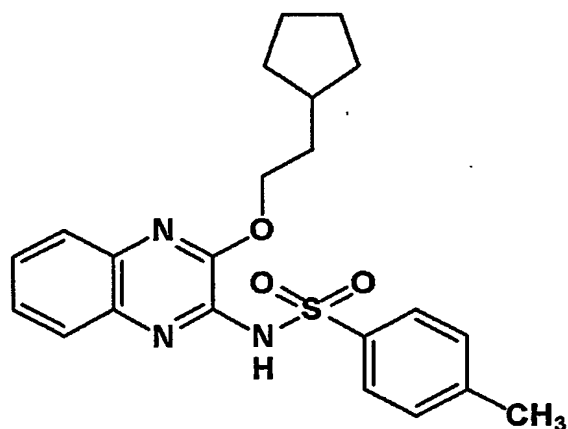
Massデータ : 427 (M+H)⁺。

【0358】

実施例14 (20)

2-(2-シクロペンチルエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化169】



HPLC保持時間 (分) : 4.48 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

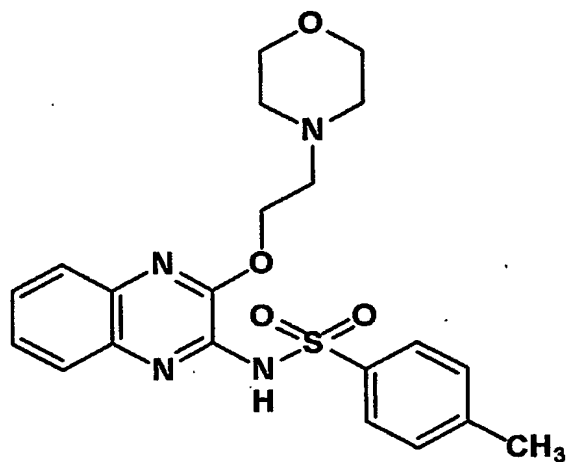
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

【0359】

実施例 14 (21)

2-(2-(モルホリン-4-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 170】



HPLC保持時間(分) : 3.30 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

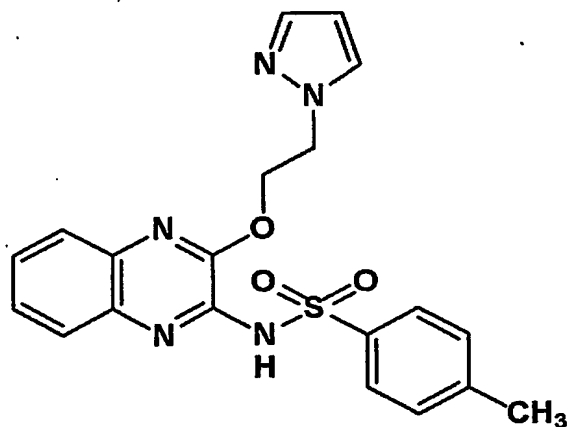
Massデータ : 429 (M+H)⁺。

【0360】

実施例 14 (22)

2-(2-(ピラゾール-1-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 171】



HPLC保持時間(分) : 3.75 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

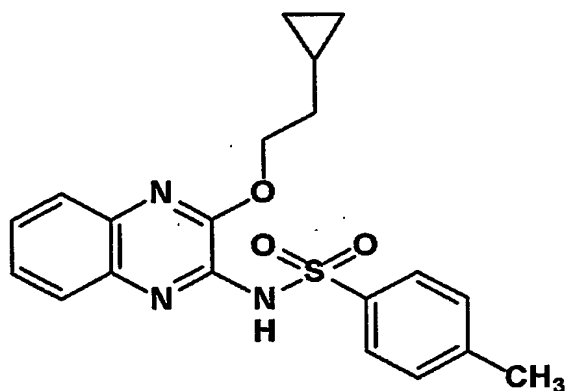
Massデータ : 410 (M+H)⁺。

【0361】

実施例 14 (23)

2-(2-シクロプロピルエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化172】



HPLC保持時間 (分) : 4.20 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

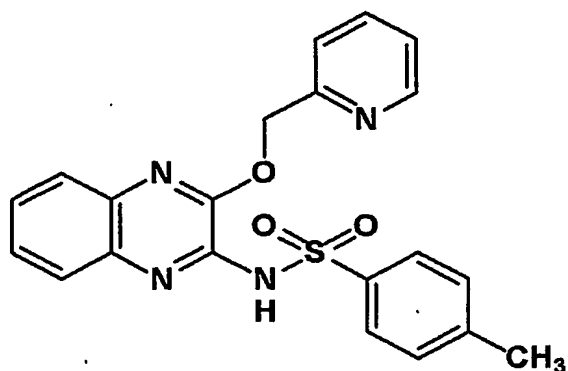
Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

【0362】

実施例 14 (24)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化173】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

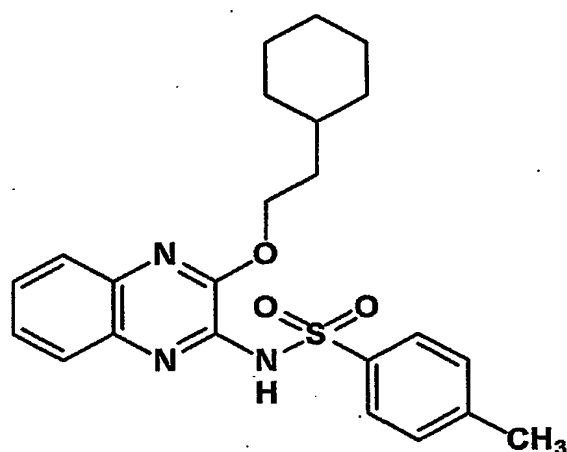
Massデータ : 407 (M+H)⁺, 242。

【0363】

実施例 14 (25)

2 - (2 - シクロヘキシルエチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 174】



HPLC保持時間 (分) : 4.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

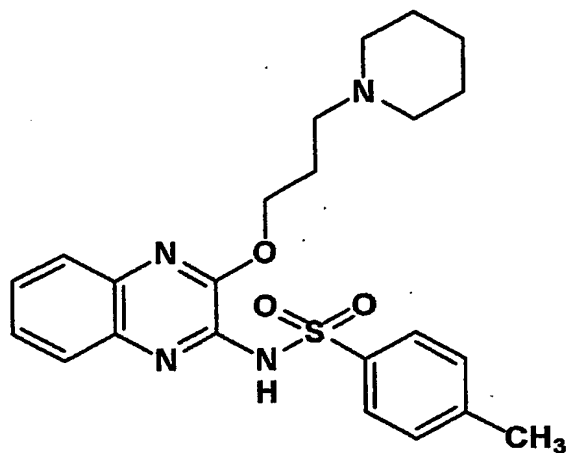
Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

【0364】

実施例 14 (26)

2 - (3 - (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化175】



HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

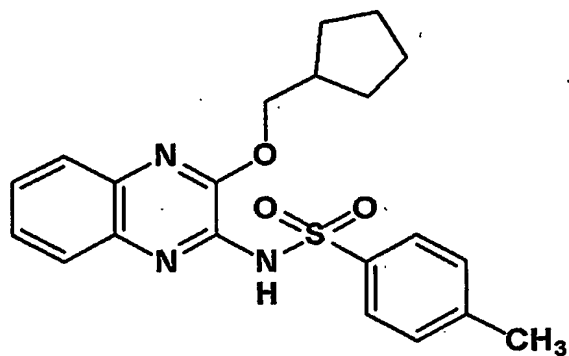
Massデータ : 441 (M+H)⁺。

【0365】

実施例14 (27)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化176】



HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

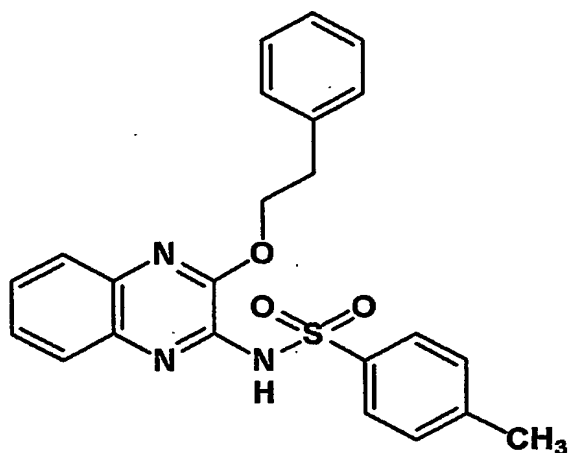
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0366】

実施例14 (28)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化177】



HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

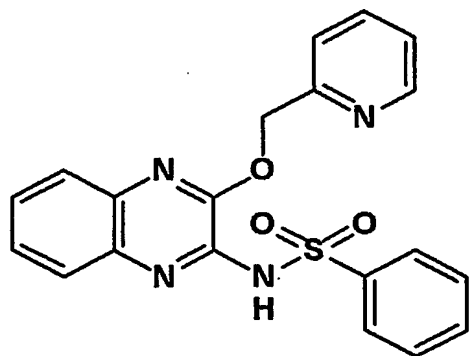
Massデータ : 420 (M+H)⁺。

【0367】

実施例14(29)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化178】



HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

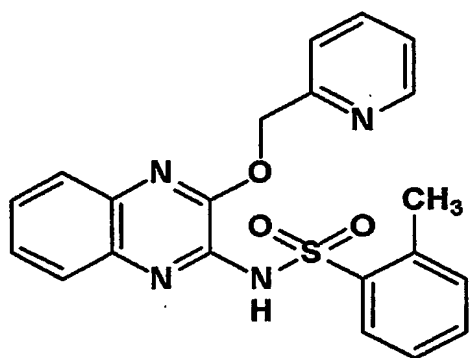
Massデータ : 393 (M+H)⁺, 302。

【0368】

実施例14(30)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化179】



HPLC保持時間(分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

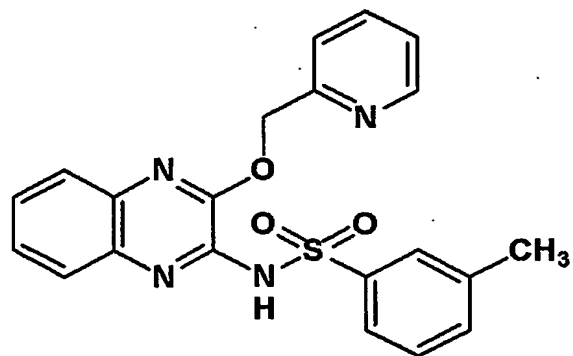
Massデータ : 407 (M+H)⁺, 316。

【0369】

実施例14(31)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化180】



HPLC保持時間(分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

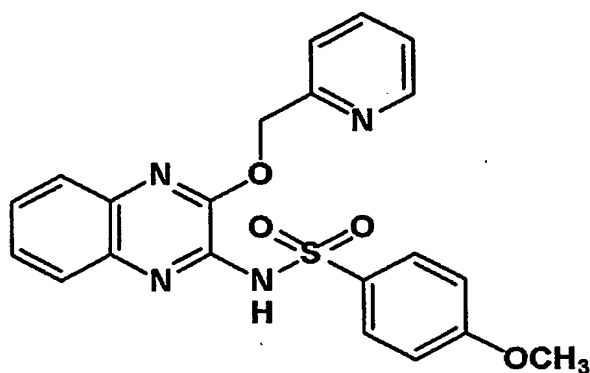
Massデータ : 407 (M+H)⁺。

【0370】

実施例14 (32)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化181】



HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

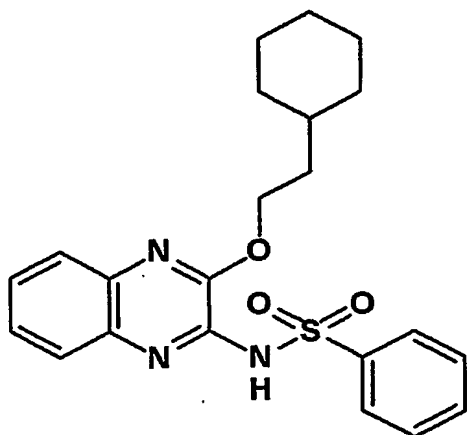
Massデータ : 423 (M+H)⁺。

【0371】

実施例14 (33)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化182】



HPLC保持時間 (分) : 4.48 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

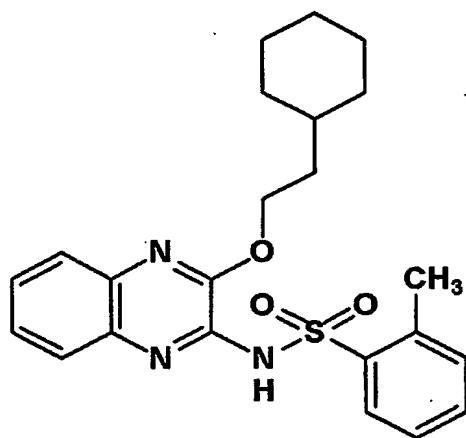
Massデータ : 412 (M+H)⁺。

【0372】

実施例 14 (34)

2 - (2 - シクロヘキシルエチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化183】



HPLC保持時間 (分) : 4.57 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

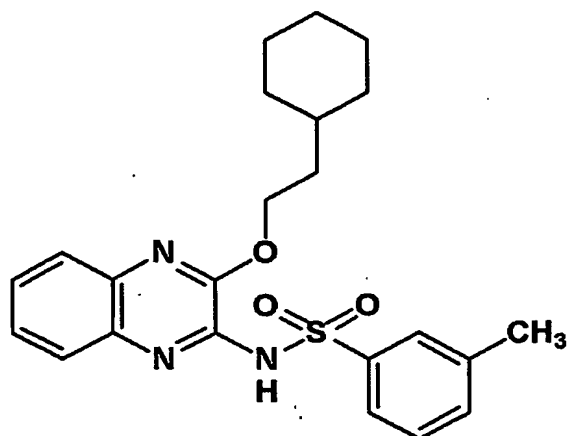
Massデータ : 426 (M+H)⁺。

【0373】

実施例 14 (35)

2 - (2 - シクロヘキシルエチルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化184】



HPLC保持時間 (分) : 4.59 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

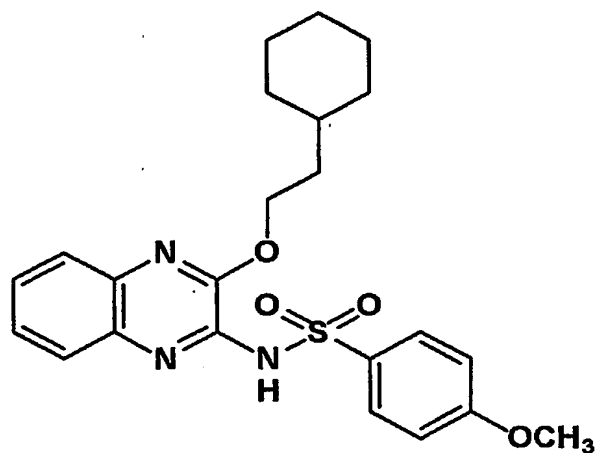
Massデータ : 426 (M+H)⁺。

【0374】

実施例14 (36)

2 - (2 - シクロヘキシルエチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

【化185】



HPLC保持時間 (分) : 4.50 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

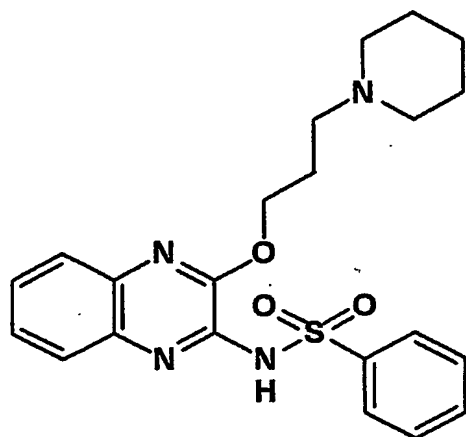
Massデータ : 442 (M+H)⁺。

【0375】

実施例 14 (37)

2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3-(フェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

【化 186】



HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

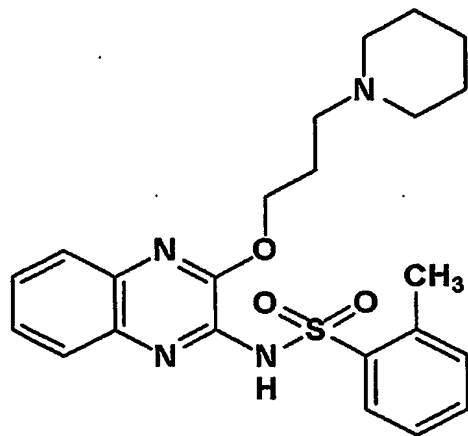
Massデータ : 427 (M+H)⁺。

【03.76】

実施例 14 (38)

2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3-(2-メチルフェ
ニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 187】



HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

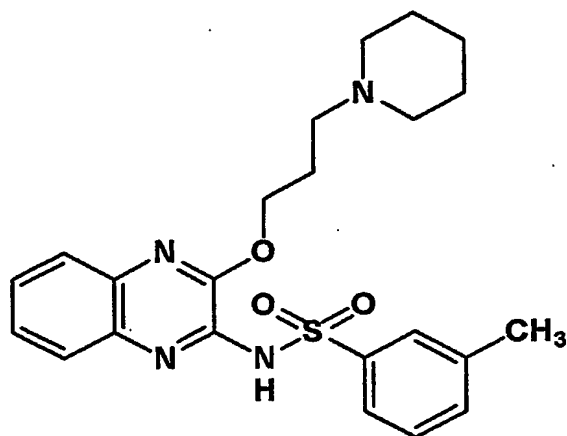
Massデータ : 441 (M+H)⁺。

【0377】

実施例14 (39)

2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化188】



HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

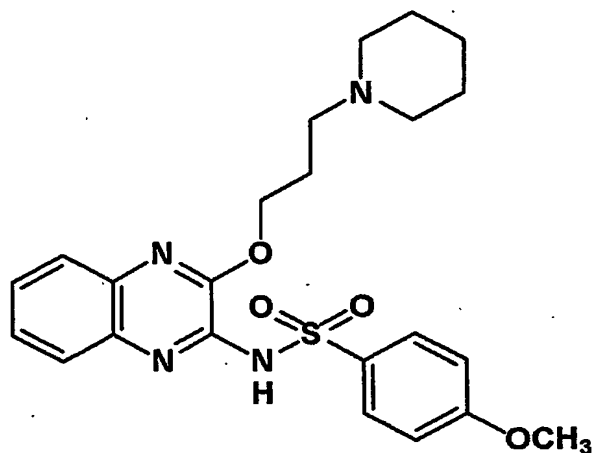
Massデータ : 441 (M+H)⁺。

【0378】

実施例14 (40)

2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化189】



HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

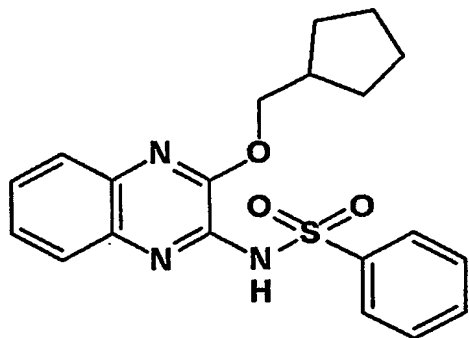
Massデータ : 457 (M+H)⁺。

【0379】

実施例14 (41)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化190】



HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

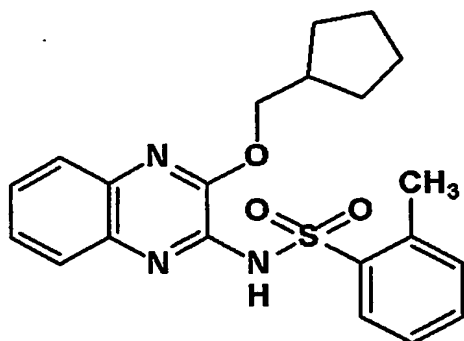
【0380】

実施例14 (42)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

ミノ) キノキサリン

【化191】



HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

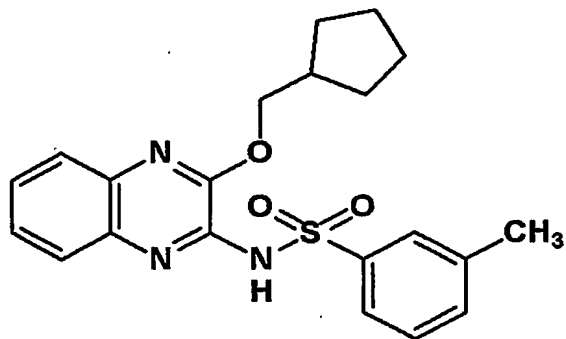
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0381】

実施例14 (43)

2-(シクロペンチルメチルオキシ) - 3-(3-メチルフェニルスルホニルア
ミノ) キノキサリン

【化192】



HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

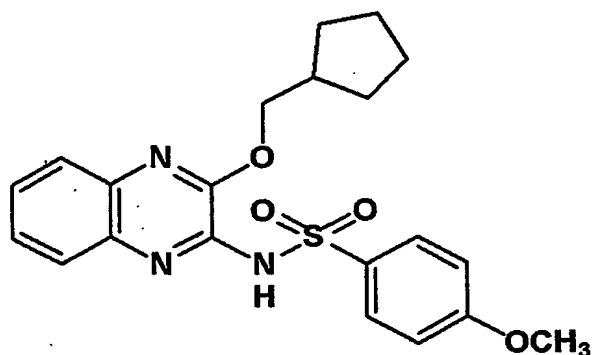
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0382】

実施例14 (44)

2-(シクロペンチルメチルオキシ) - 3-(4-メトキシフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

【化193】



HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

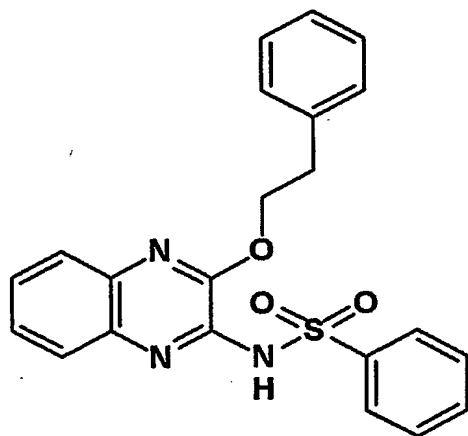
Massデータ : 849 (2M+Na)⁺, 414 (M+H)⁺。

【0383】

実施例14 (45)

2-(2-(フェニルエチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化194】



HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

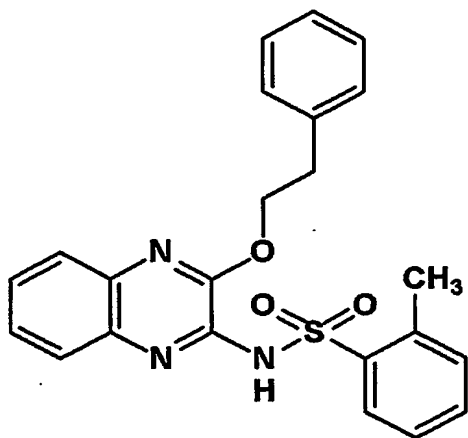
Massデータ : 833 (2M+Na)⁺, 406 (M+H)⁺。

【0384】

実施例14 (46)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミ
ノ)キノキサリン

【化195】



HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

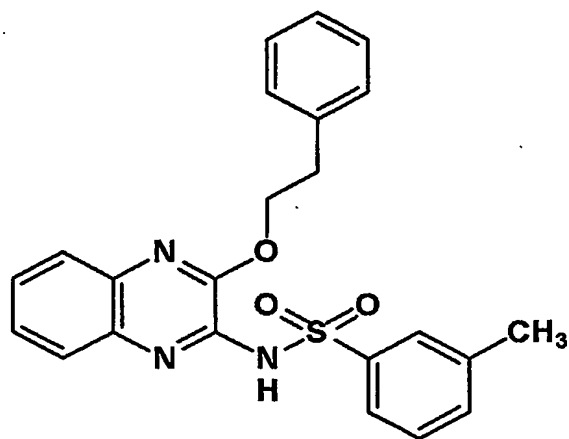
Massデータ : 861 (2M+Na)⁺, 420 (M+H)⁺.

【0385】

実施例14 (47)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミ
ノ)キノキサリン

【化196】



HPLC保持時間(分) : 4.23 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

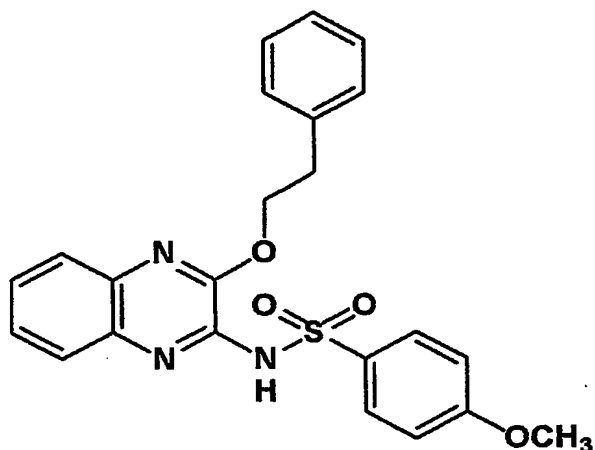
Massデータ : 861 (2M+Na)⁺, 420 (M+H)⁺。

【0386】

実施例 14 (48)

2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化197】



HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

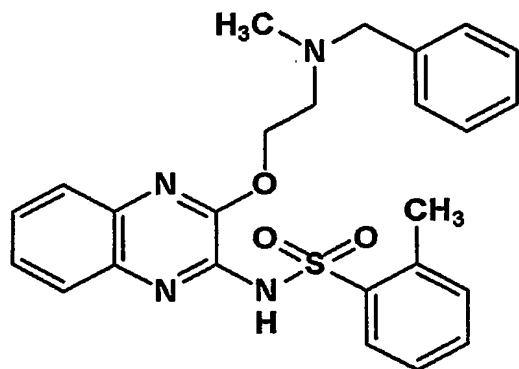
Massデータ : 893 (2M+Na)⁺, 436 (M+H)⁺。

【0387】

実施例 14 (49)

2 - (2 - (N - メチル - N - ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化198】



HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

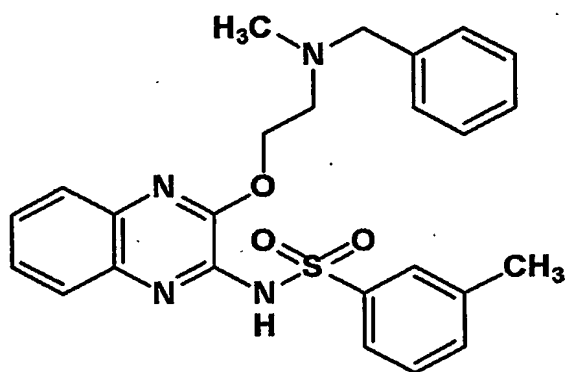
Massデータ : 463 (M+H)⁺。

【0388】

実施例 14 (50)

2 - (2 - (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化199】



HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

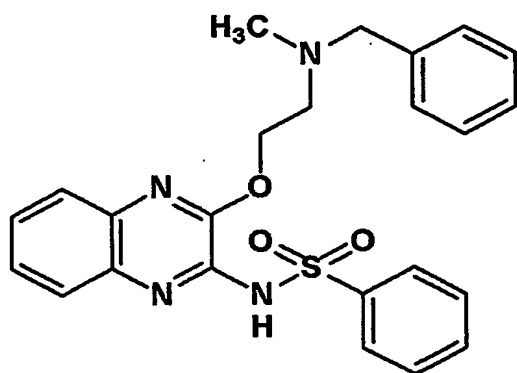
Massデータ : 463 (M+H)⁺。

【0389】

実施例 14 (51)

2 - (2 - (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 0 0】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

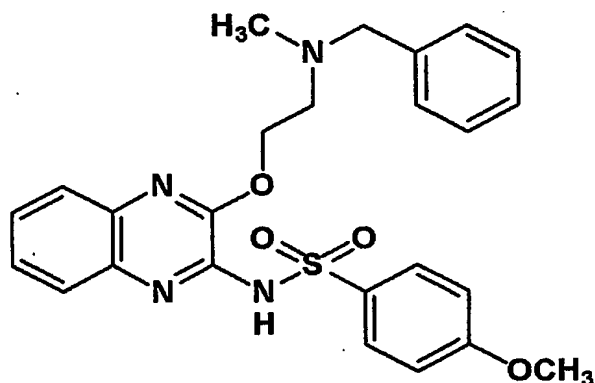
Massデータ : 449 (M+H)⁺。

【 0 3 9 0】

実施例 1 4 (5 2)

2 - (2 - (N - メチル - N - ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4 - メ
トキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 0 1】



HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 479 (M+H)⁺。

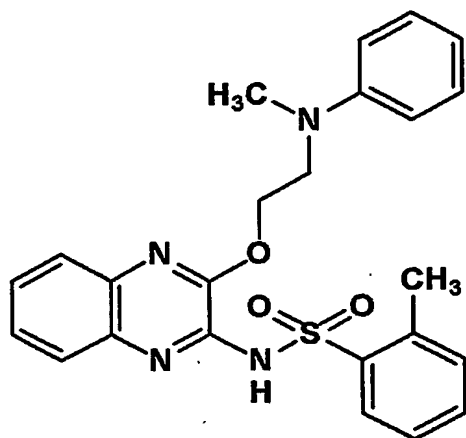
【 0 3 9 1】

実施例 1 4 (5 3)

2 - (2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (2 - メ

チルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化202】



HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

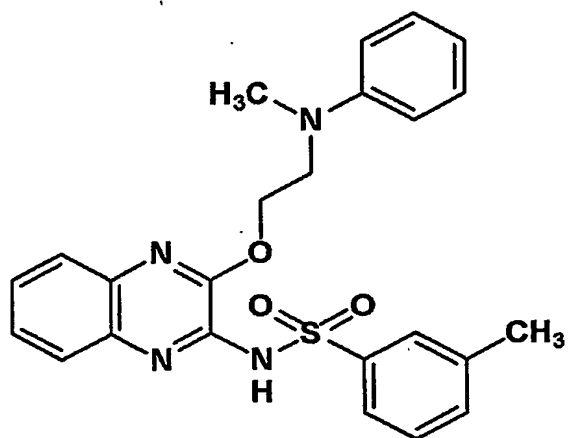
Massデータ : 449 (M+H)⁺。

【0392】

実施例14 (54)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化203】



HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

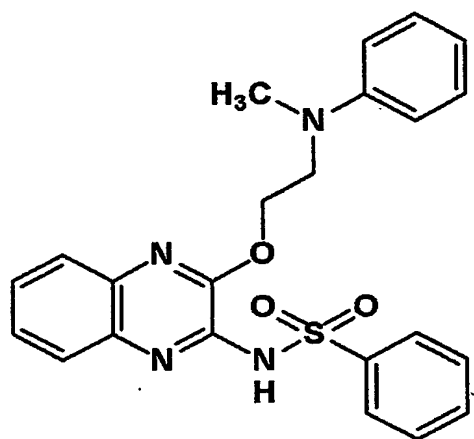
Massデータ : 449 (M+H)⁺。

【0393】

実施例 14 (55)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化204】



HPLC保持時間(分) : 3.58 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

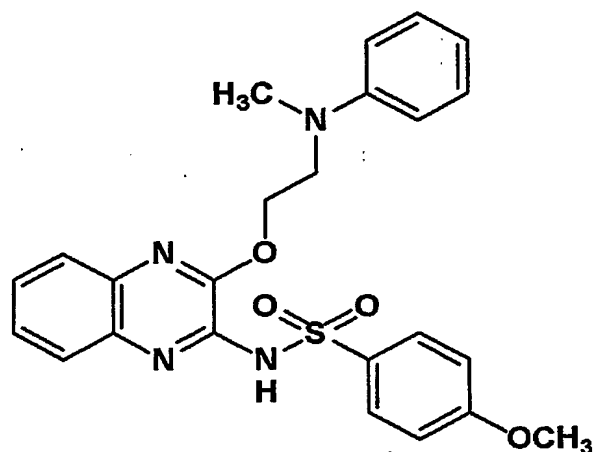
Massデータ : 435 (M+H)⁺.

【0394】

実施例 14 (56)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化205】



HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

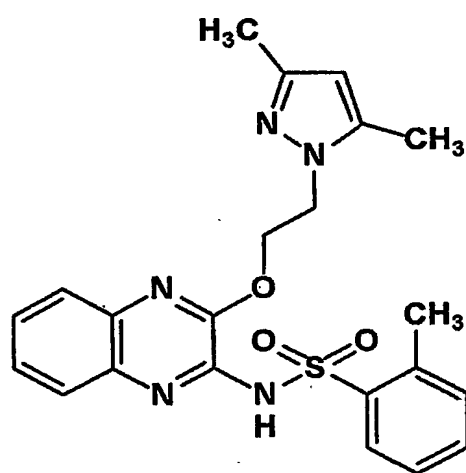
Massデータ : 465 (M+H)⁺。

【0395】

実施例 14 (57)

2 - (2 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) エチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化206】



HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

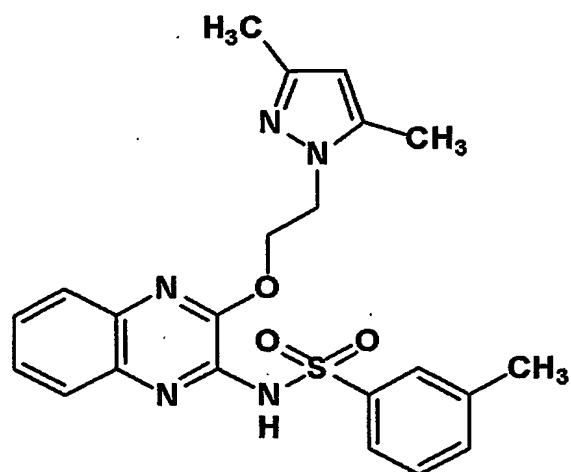
Massデータ : 897 (2M+Na)⁺, 438 (M+H)⁺。

【0396】

実施例 14 (58)

2 - (2 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) エチルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化207】



HPLC保持時間(分) : 3.64 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

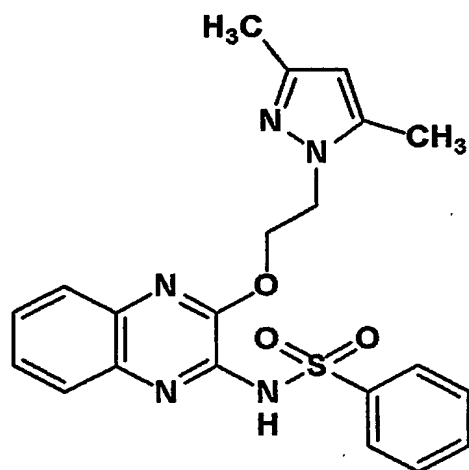
Massデータ : 897 (2M+Na)⁺, 438 (M+H)⁺。

【0397】

実施例14.(59)

2-(2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化208】



HPLC保持時間(分) : 3.51 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

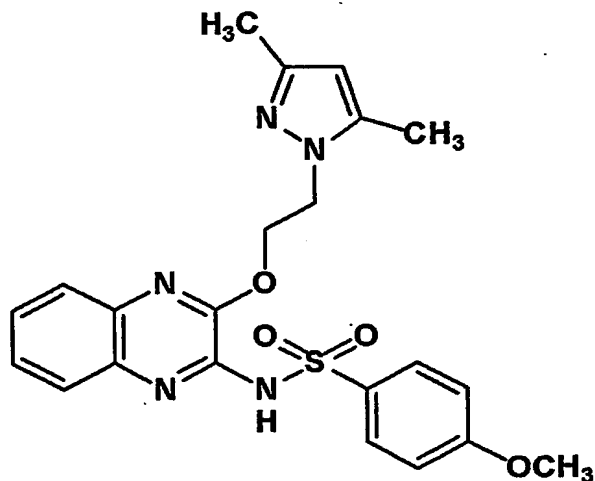
Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

【0398】

実施例 14 (60)

2 - (2 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 209】



HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

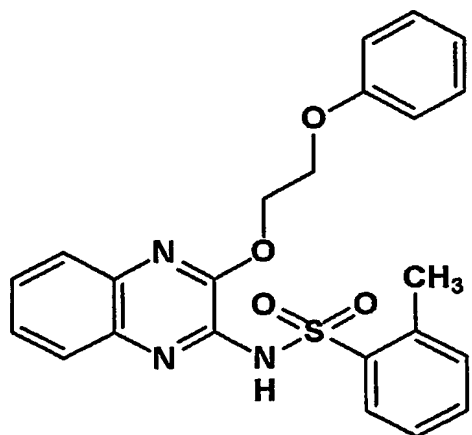
Massデータ : 929 (2M+Na)⁺, 454 (M+H)⁺。

【0399】

実施例 14 (61)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 210】



HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

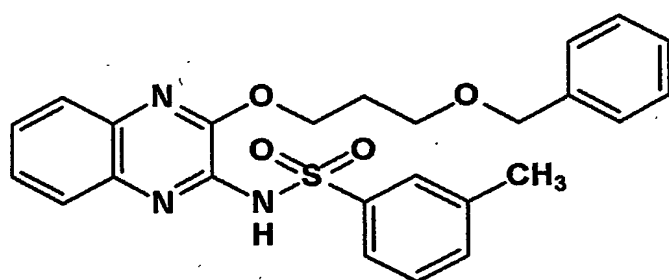
Massデータ : 893 (2M+Na)⁺, 436 (M+H)⁺。

【0400】

実施例 14 (62)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

【化211】



HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

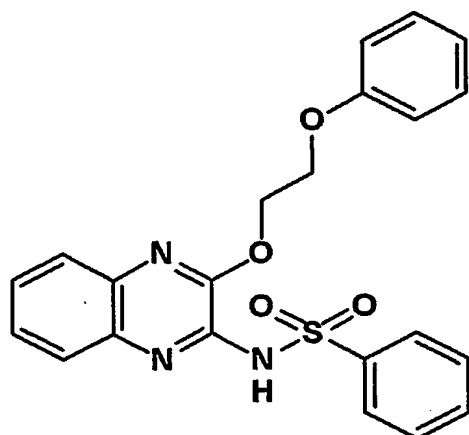
Massデータ : 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

【0401】

実施例 14 (63)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノ
キサリン

【化212】



HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

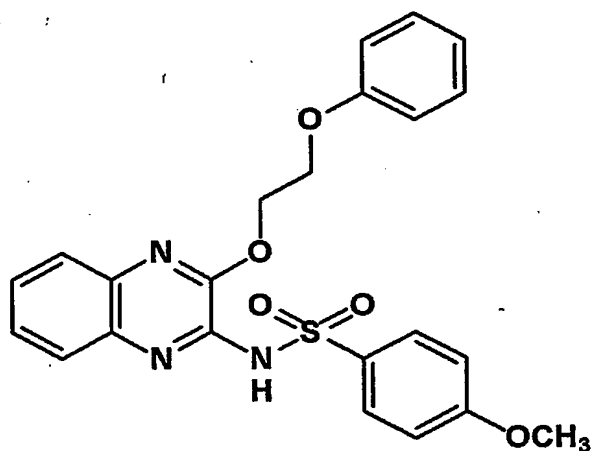
Massデータ : 865 (2M+Na)⁺, 422 (M+H)⁺。

【0402】

実施例 14 (64)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

【化 2 1 3】



HPLC保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

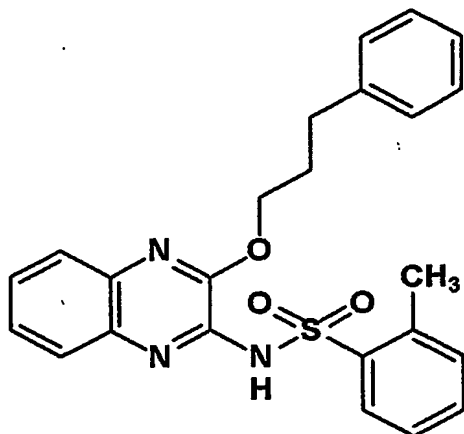
Massデータ : 925 (2M+Na)⁺, 452 (M+H)⁺。

【0403】

実施例 14 (65)

2 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルア
ミノ) キノキサリン

【化 2 1 4】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

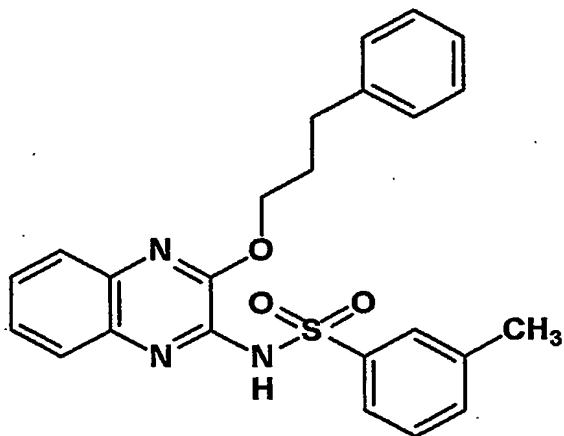
Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺, 120.

【0 4 0 4】

実施例 1 4 (6 6)

2 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニルスルホニルア
ミノ) キノキサリン

【化 2 1 5】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

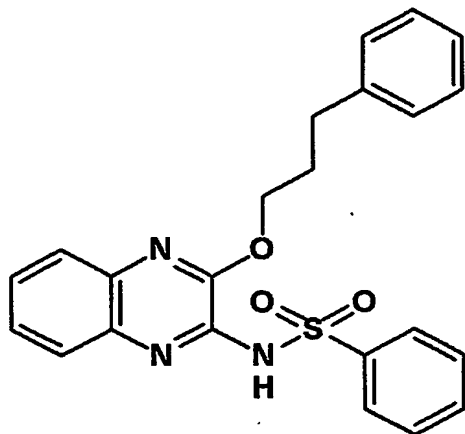
Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺, 120.

【0 4 0 5】

実施例 14 (67)

2-(3-フェニルプロピルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 216】



HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

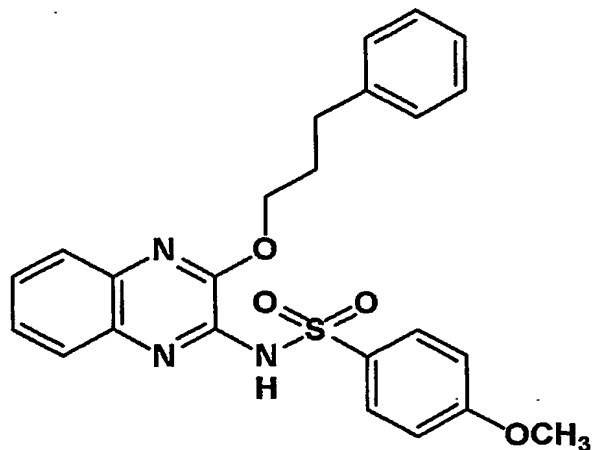
Massデータ : 861 (2M+Na)⁺, 420 (M+H)⁺, 120.

【0406】

実施例 14 (68)

2-(3-フェニルプロピルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 217】



HPLC保持時間(分) : 4.24 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

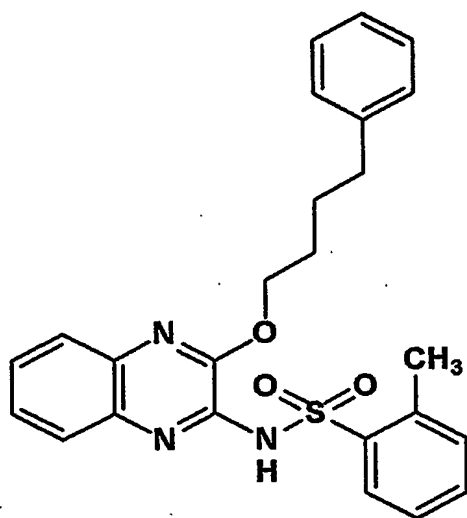
Massデータ : 921 (2M+Na)⁺, 450 (M+H)⁺, 120。

【0407】

実施例 14 (69)

2 - (4 - フェニルブチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルアミ
ノ) キノキサリン

【化 218】



HPLC保持時間 (分) : 4.39 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

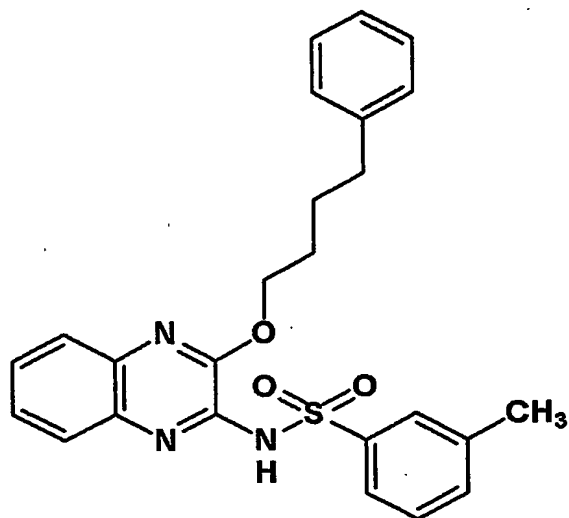
Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

【0408】

実施例 14 (70)

2 - (4 - フェニルブチルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニルスルホニルアミ
ノ) キノキサリン

【化 219】



HPLC保持時間 (分) : 4.41 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

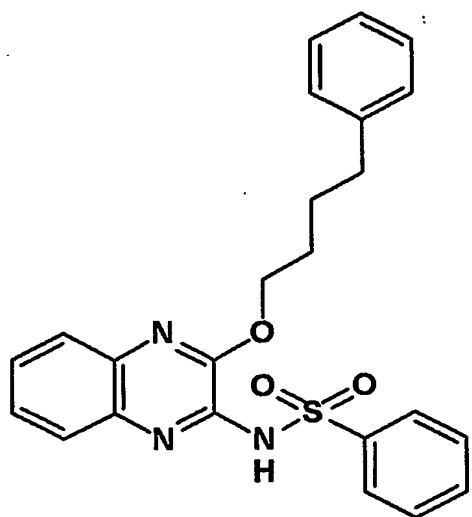
Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺.

【0409】

実施例 14 (71)

2-(4-フェニルブチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 220】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

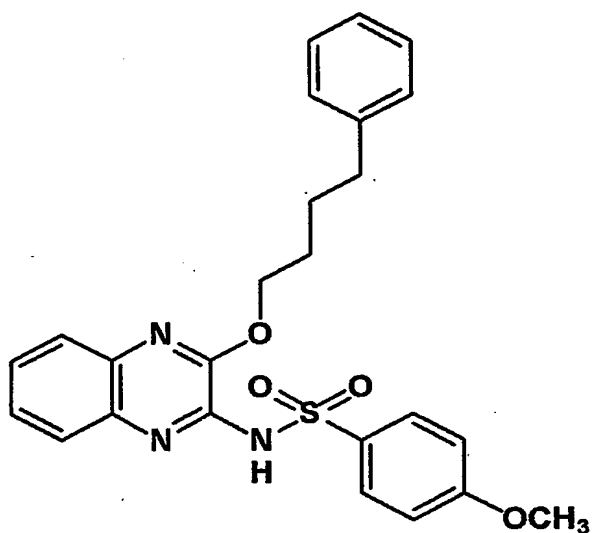
Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺。

【0410】

実施例 14 (72)

2-(4-フェニルブチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化221】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

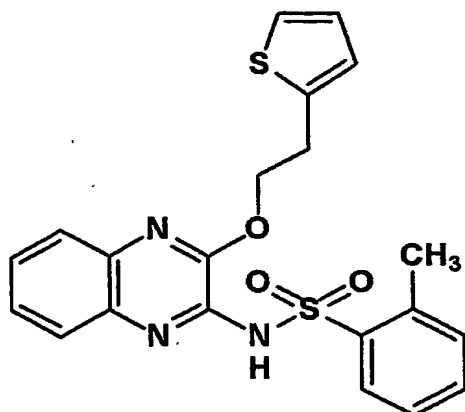
Massデータ : 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

【0411】

実施例 14 (73)

2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 2 2 2】



HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

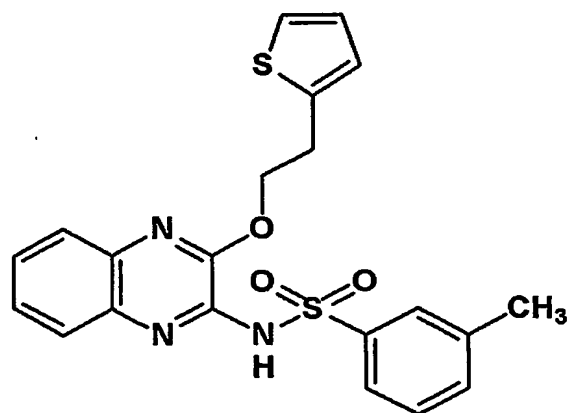
Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

【0 4 1 2】

実施例 1 4 (7 4)

2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 2 3】



HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

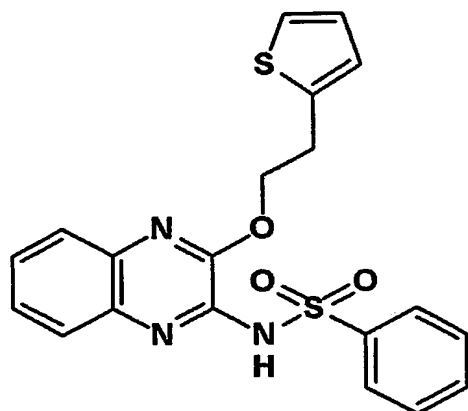
Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

【0 4 1 3】

実施例 14 (75)

2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 2 2 4】



HPLC保持時間 (分) : 4.09 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

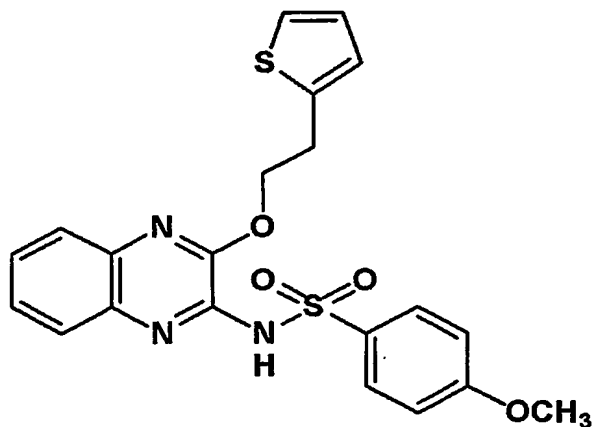
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺.

【0 4 1 4】

実施例 14 (76)

2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 2 2 5】



HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

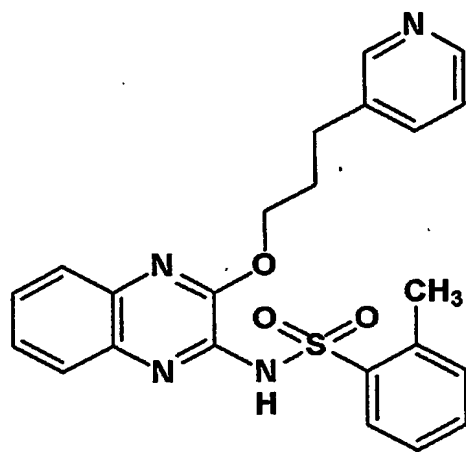
Massデータ : 905 (2M+Na)⁺, 442 (M+H)⁺。

【0415】

実施例 14 (77)

2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化226】



HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

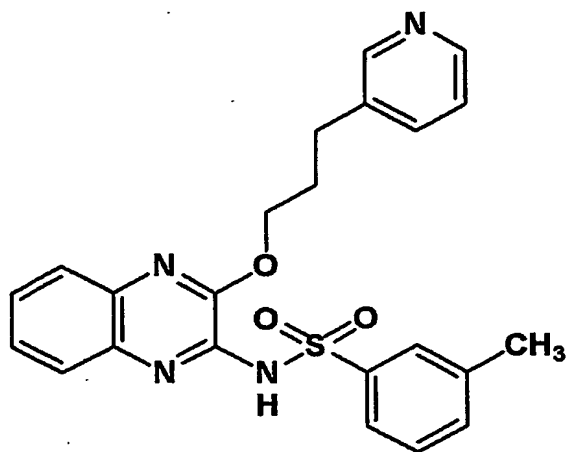
Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0416】

実施例 14 (78)

2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 2 2 7】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

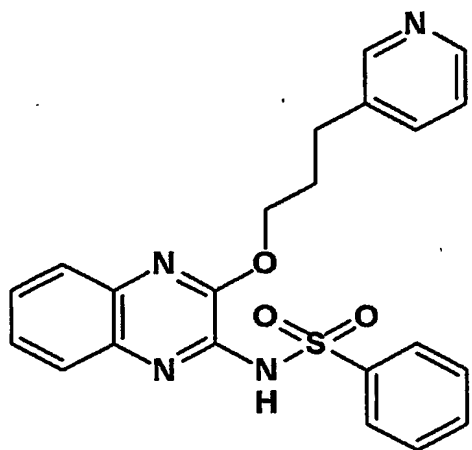
Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

【 0 4 1 7】

実施例 1 4 (7 9)

2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) プロピルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 2 8】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

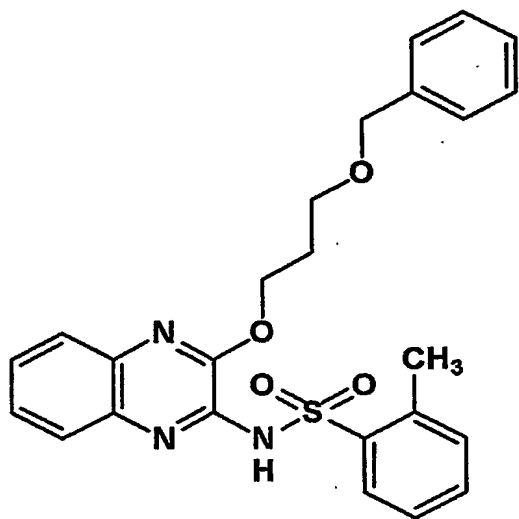
Massデータ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

【 0 4 1 8】

実施例 14 (80)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

【化 229】



HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

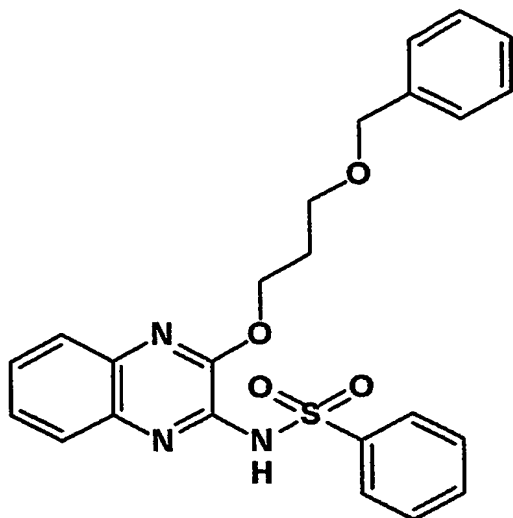
Massデータ : 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺.

【0419】

実施例 14 (81)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)
キノキサリン

【化230】



HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

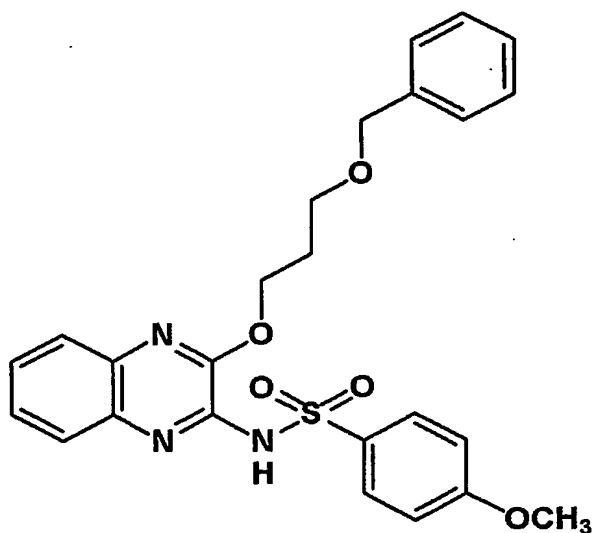
Massデータ : 921 (2M+Na)⁺, 450 (M+H)⁺。

【0420】

実施例14 (82)

2-(3-(ベンジルオキシ)プロピルオキシ)-3-(4-メトキシフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

【化231】



HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

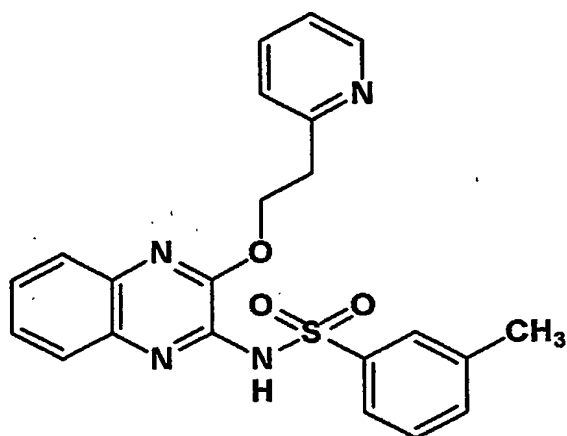
Massデータ : 981 (2M+Na)⁺, 480 (M+H)⁺。

【0421】

実施例 14 (83)

2-(2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)-3-(2-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

【化232】



HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

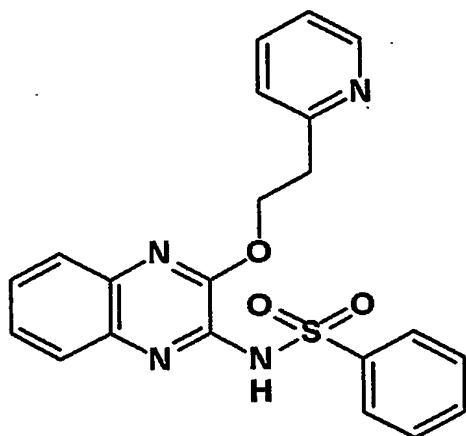
Massデータ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

【0422】

実施例 14 (84)

2-(2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)-3-(フェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

【化 233】



HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

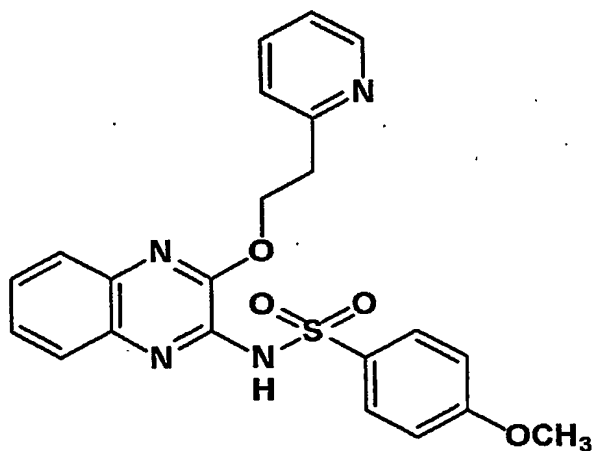
Massデータ : 835 (2M+Na)⁺, 407 (M+H)⁺。

【0423】

実施例 14 (85)

2-(2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

【化 234】



HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

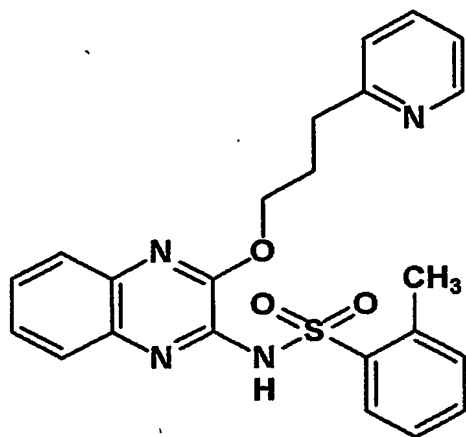
Massデータ : 895 (2M+Na)⁺, 437 (M+H)⁺。

【0424】

実施例 14 (86)

2-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 235】



HPLC保持時間(分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

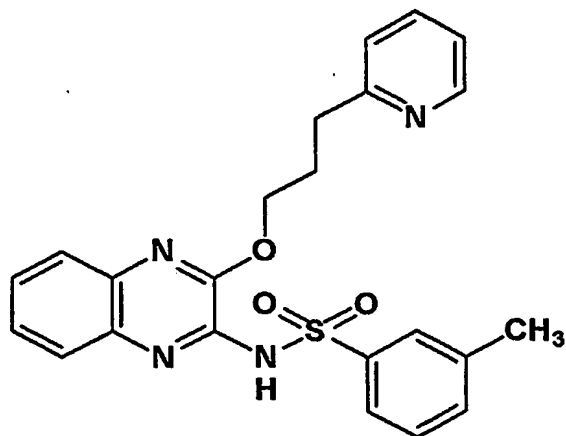
Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺.

【0425】

実施例 14 (87)

2-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 236】



HPLC保持時間(分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

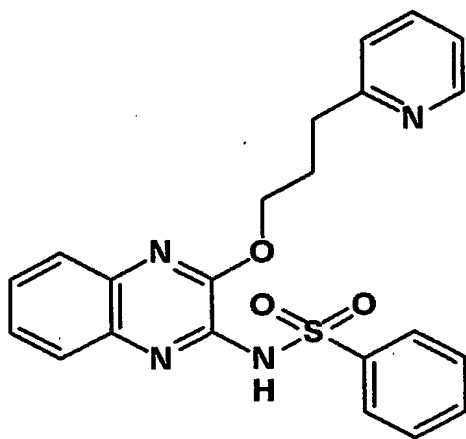
Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0426】

実施例 14 (88)

2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化237】



HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

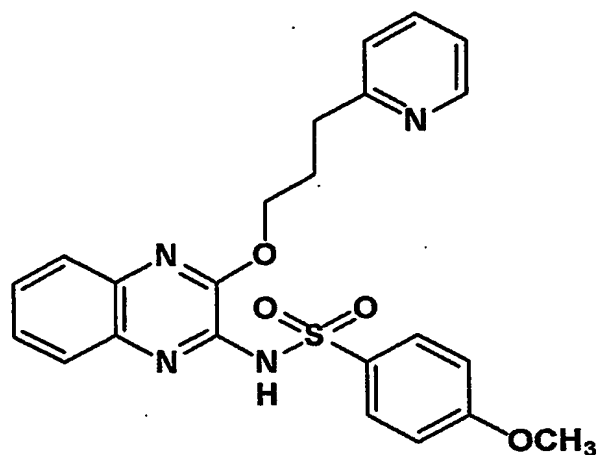
Massデータ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

【0427】

実施例 14 (89)

2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 238】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

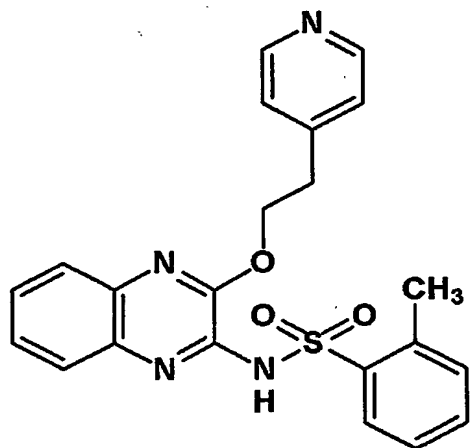
Massデータ : 923 (2M+Na)⁺, 451 (M+H)⁺, 332。

【0428】

実施例 14 (90)

2 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化 239】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

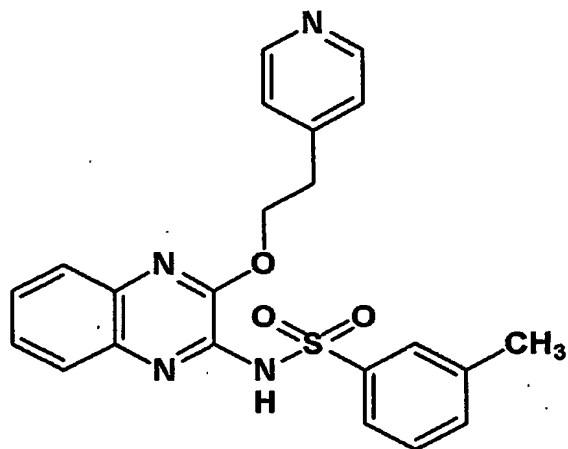
Massデータ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺。

【0429】

実施例 14 (91)

2-(2-(ピリジン-4-イル)エチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 240】



HPLC保持時間(分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

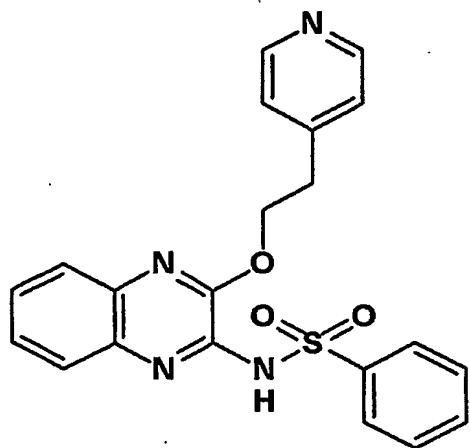
Massデータ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺.

【0430】

実施例 14 (92)

2-(2-(ピリジン-4-イル)エチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 241】



HPLC保持時間(分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

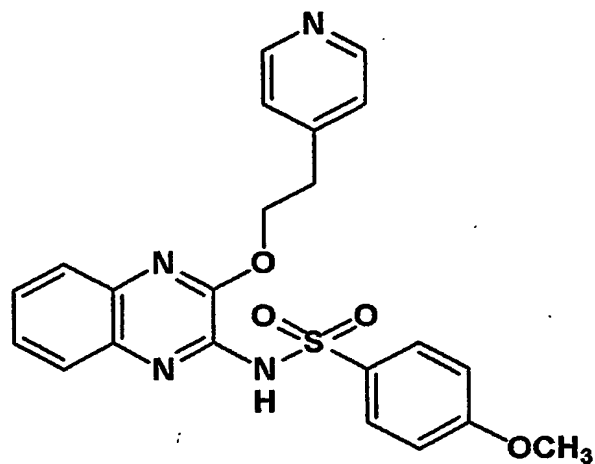
Massデータ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺.

【0431】

実施例 14 (93)

2 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 4 2】



HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

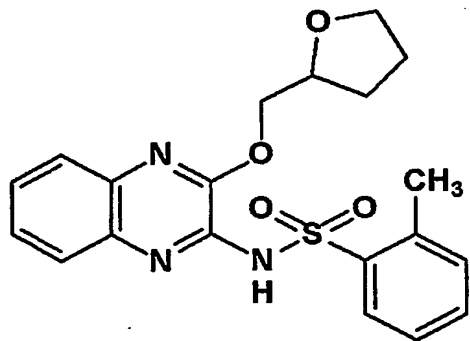
Massデータ : 873 (2M+H)⁺, 437 (M+H)⁺.

【0432】

実施例 14 (94)

2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェ
ニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 4 3】



HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

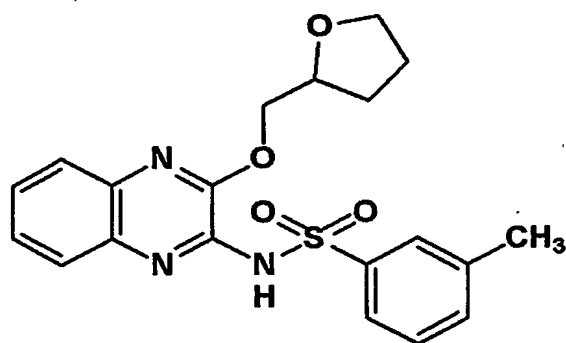
Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

【0433】

実施例 14 (95)

2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 4 4】



HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

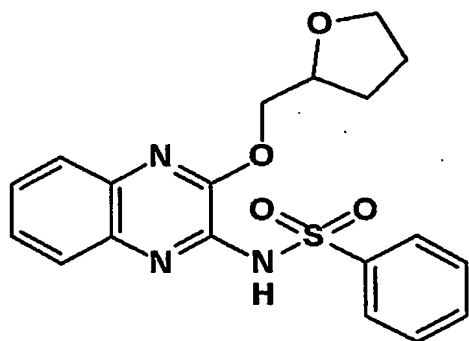
Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

【0434】

実施例 14 (96)

2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 2 4 5】



HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

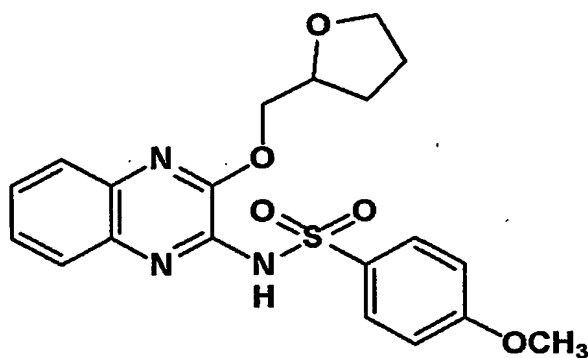
Massデータ : 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺。

【0435】

実施例 14 (97)

2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシ
フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 246】



HPLC保持時間 (分) : 3.84 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

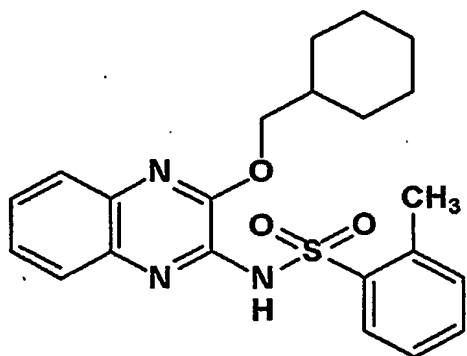
Massデータ : 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺。

【0436】

実施例 14 (98)

2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルア
ミノ) キノキサリン

【化 247】



HPLC保持時間 (分) : 4.50 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

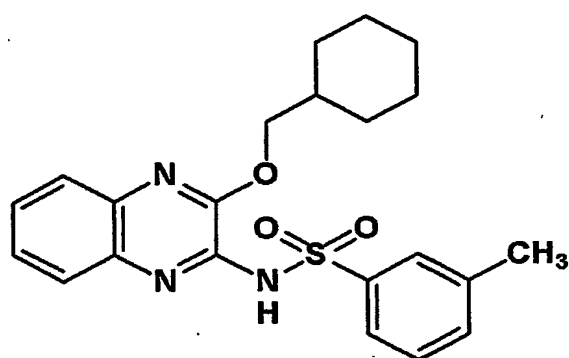
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

【0437】

実施例 14 (99)

2 - ((シクロヘキシル) メチルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化248】



HPLC保持時間 (分) : 4.48 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

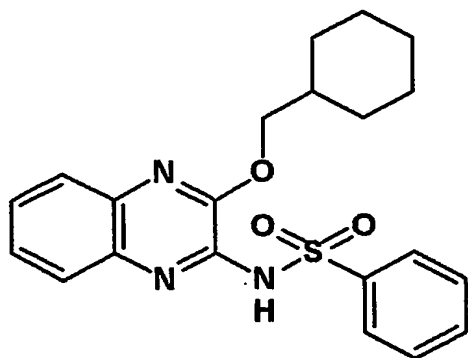
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

【0438】

実施例 14 (100)

2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 249】



HPLC保持時間 (分) : 4.37 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

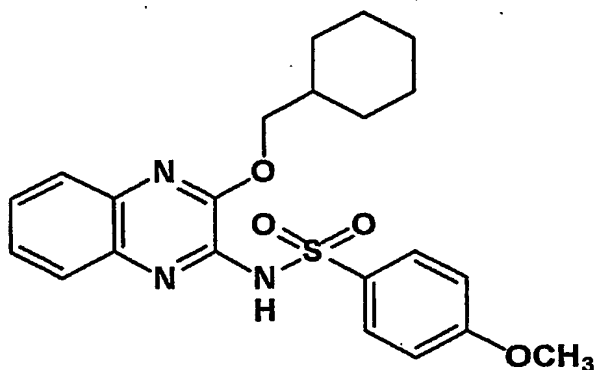
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0439】

実施例 14 (101)

2-(シクロヘキシルメチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

【化 250】



HPLC保持時間 (分) : 4.39 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 877 (2M+Na)⁺, 428 (M+H)⁺。

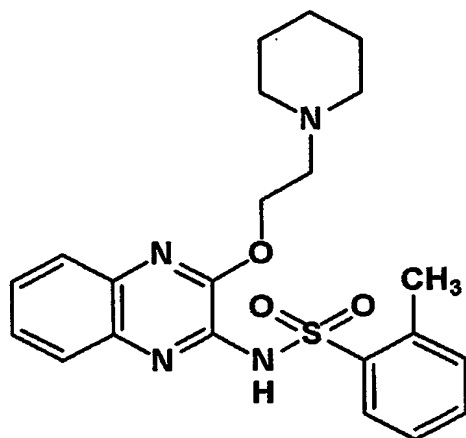
【0440】

実施例 14 (102)

2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)-3-(2-メチルフェニ

ルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化251】



HPLC保持時間 (分) : 3.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

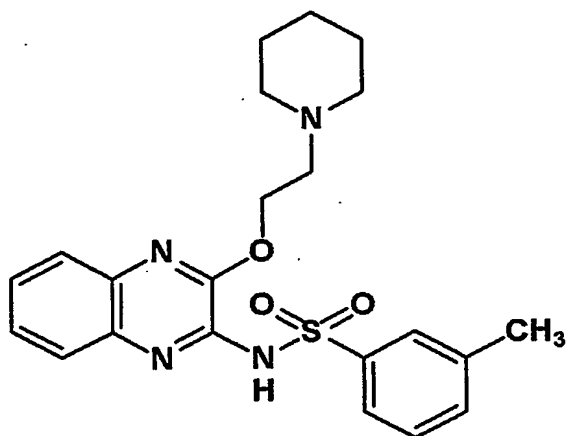
Massデータ : 427 (M+H)⁺。

【0441】

実施例14 (103)

2 - (2 - (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3 - (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化252】



HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

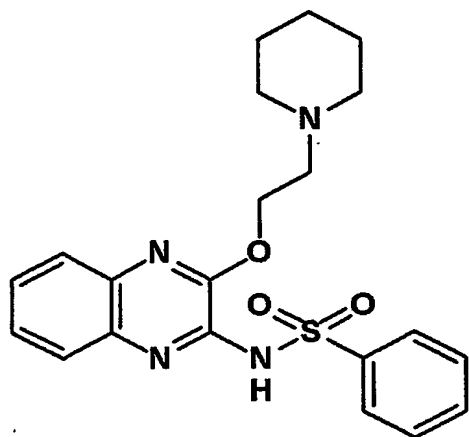
Massデータ : 427 (M+H)⁺。

【0442】

実施例14 (104)

2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化253】



HPLC保持時間(分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

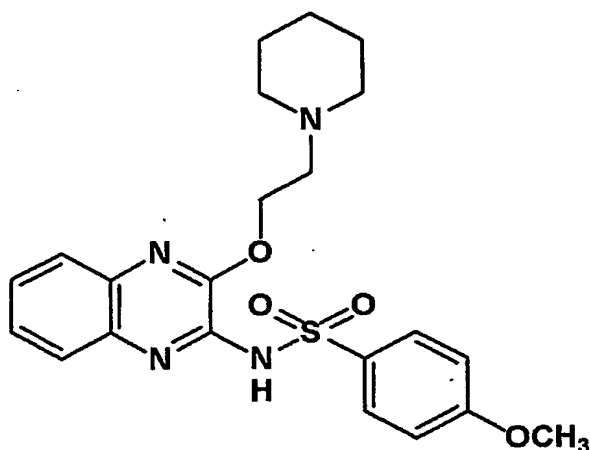
Massデータ : 413 (M+H)⁺.

【0443】

実施例14 (105)

2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化254】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

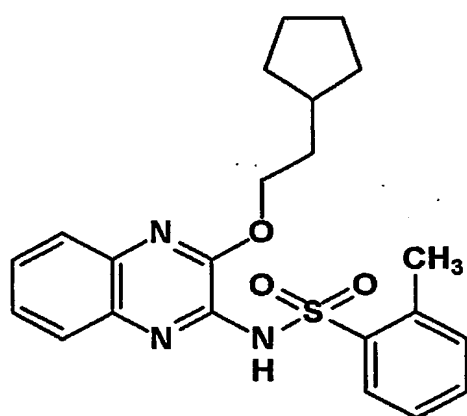
Massデータ : 443 (M+H)⁺。

【0444】

実施例14 (106)

2 - (2 - シクロペンチルエチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化255】



HPLC保持時間 (分) : 4.46 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

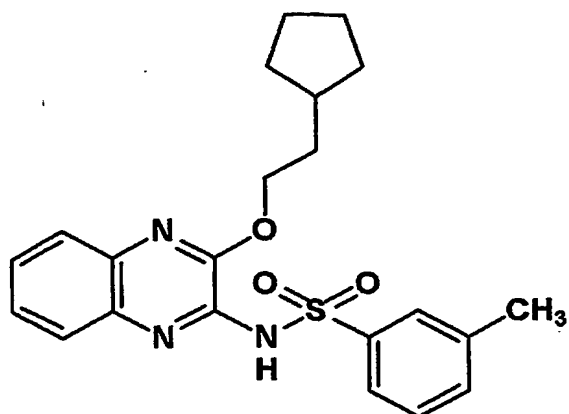
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

【0445】

実施例14 (107)

2 - (2 - シクロペンチルエチルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 256】



HPLC保持時間 (分) : 4.46 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

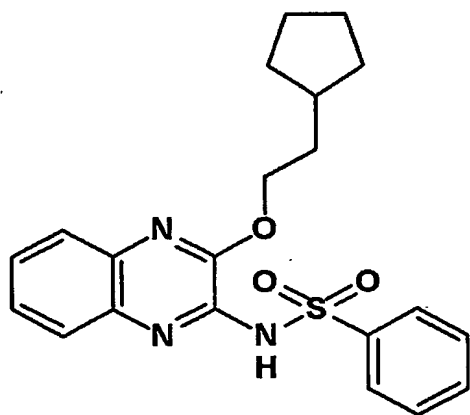
【0446】

実施例 14 (108)

2 - (2 - シクロペンチルエチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ)

キノキサリン

【化 257】



HPLC保持時間 (分) : 4.37 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

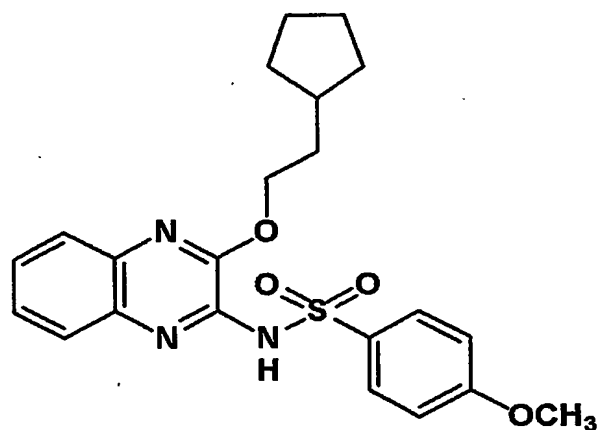
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0447】

実施例 14 (109)

2-(2-シクロペンチルエチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

【化 258】



HPLC保持時間(分) : 4.39 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

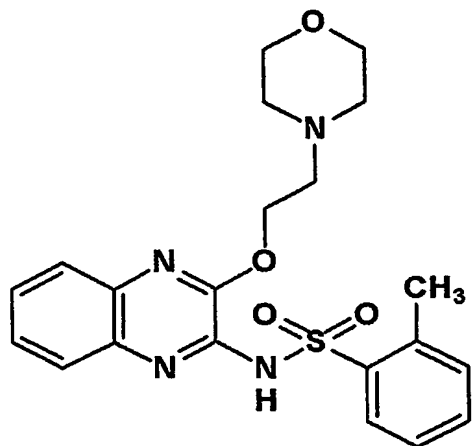
Massデータ : 877 (2M+Na)⁺, 428 (M+H)⁺.

【0448】

実施例 14 (110)

2-(2-(モルホリン-4-イル)エチルオキシ)-3-(2-メチルフェニ
ルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 259】



HPLC保持時間(分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

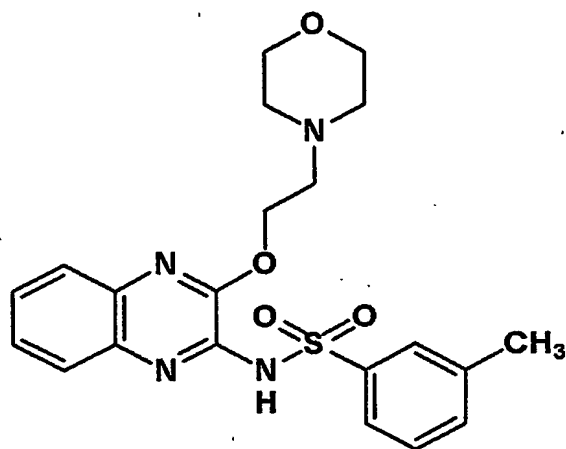
Massデータ : 879 (2M+Na)⁺, 429 (M+H)⁺。

【0449】

実施例14 (111)

2 - (2 - (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3 - (3-メチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化260】



HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

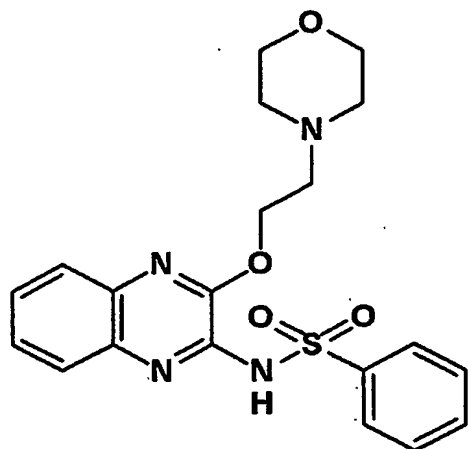
Massデータ : 879 (2M+Na)⁺, 429 (M+H)⁺。

【0450】

実施例14 (112)

2 - (2 - (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

【化 261】



HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

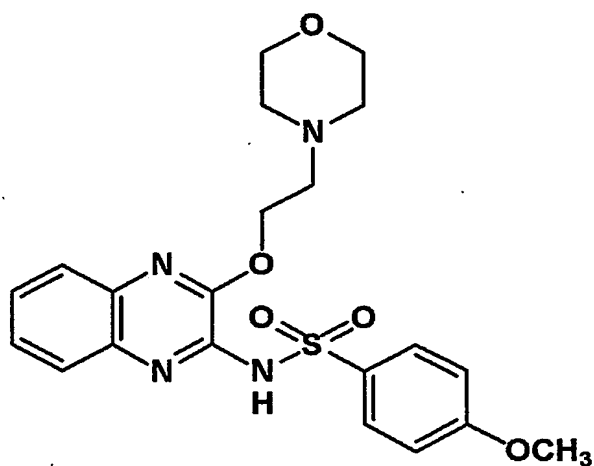
Massデータ : 415 (M+H)⁺。

【0451】

実施例 14 (113)

2 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 262】



HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

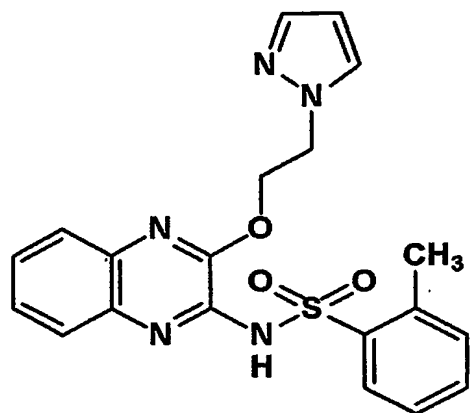
Massデータ : 911 (2M+Na)⁺, 445 (M+H)⁺。

【0452】

実施例 14 (114)

2-(2-(ピラゾール-1-イル)エチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 263】



HPLC保持時間(分) : 3.77 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

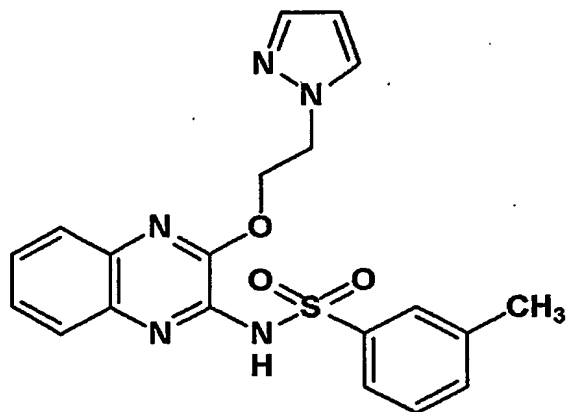
Massデータ : 841 (2M+Na)⁺, 410 (M+H)⁺.

【0453】

実施例 14 (115)

2-(2-(ピラゾール-1-イル)エチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 264】



HPLC保持時間(分) : 3.77 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

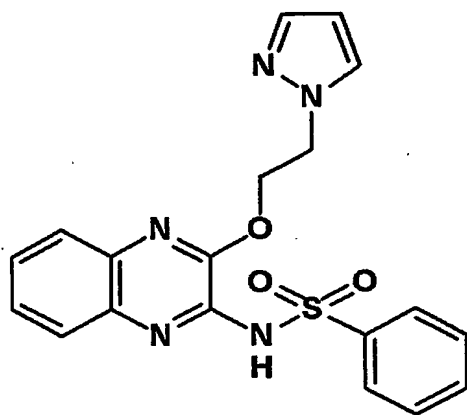
Massデータ : 841 (2M+Na)⁺, 410 (M+H)⁺。

【0454】

実施例 14 (116)

2 - (2 - (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化265】



HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

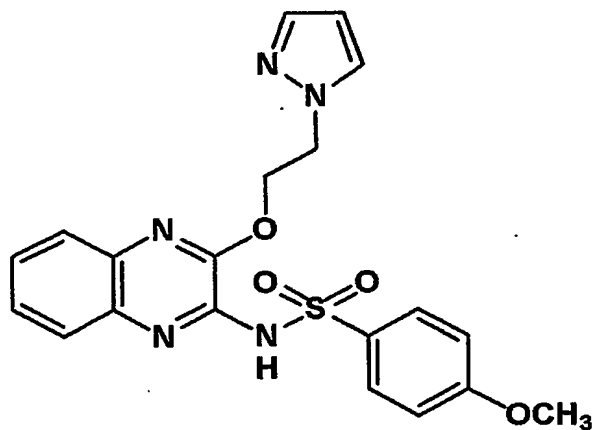
Massデータ : 813 (2M+Na)⁺, 396 (M+H)⁺。

【0455】

実施例 14 (117)

2 - (2 - (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) - 3 - (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 266】



HPLC保持時間 (分) : 3.71 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

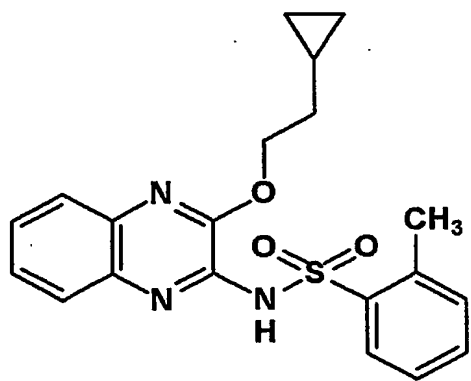
Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

【0456】

実施例 14 (118)

2-(2-シクロプロピルエチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 267】



HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

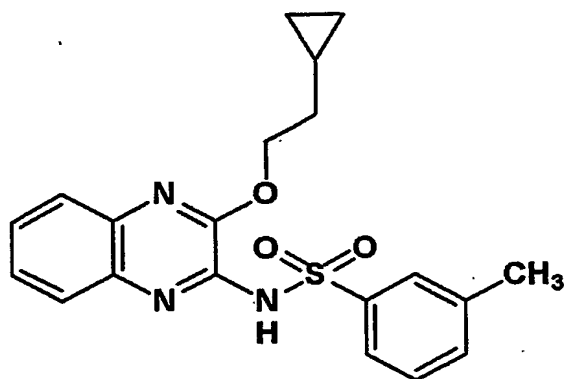
Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

【0457】

実施例 14 (119)

2-(2-シクロプロピルエチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化268】



HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

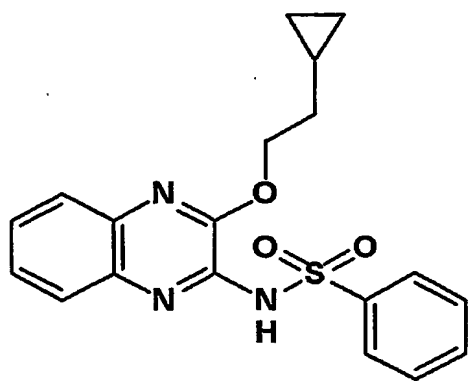
Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

【0458】

実施例14 (120)

2-(2-シクロプロピルエチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化269】



HPLC保持時間(分) : 4.10 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

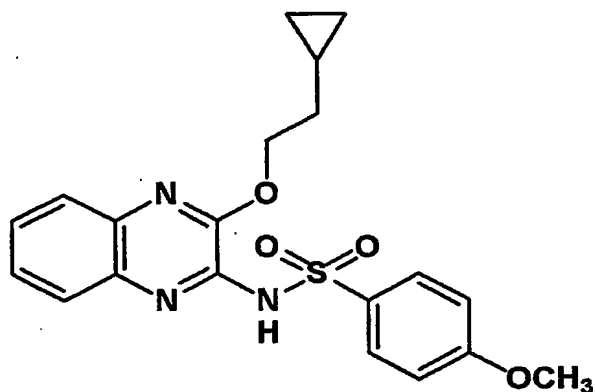
Massデータ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

【0459】

実施例 14 (121)

2 - (2 - シクロプロピルエチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

【化 270】



HPLC保持時間 (分) : 4.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

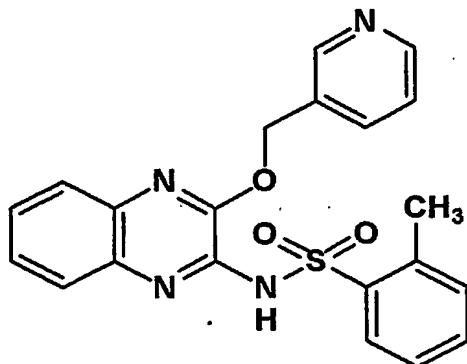
Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

【0460】

実施例 14 (122)

2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスル
ホニルアミノ) キノキサリン

【化 271】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

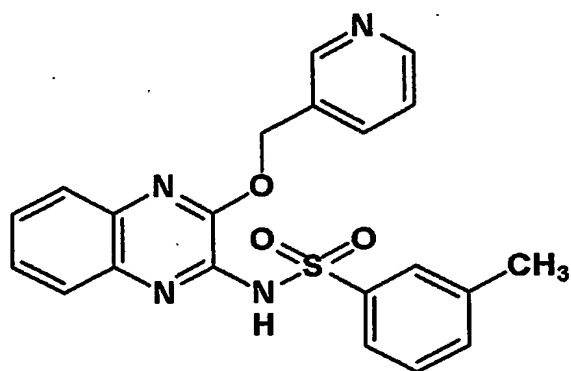
Massデータ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

【0461】

実施例 14 (123)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化272】



HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

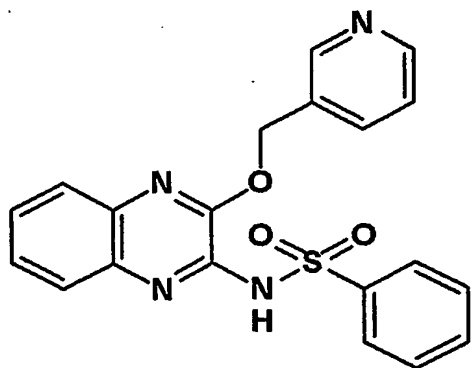
Massデータ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺.

【0462】

実施例 14 (124)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化273】



HPLC保持時間(分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

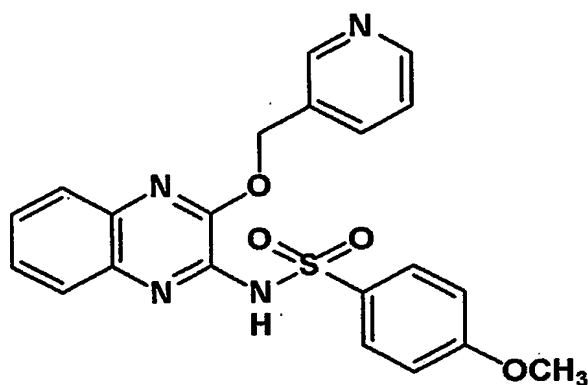
Massデータ : 785 (2M+H)⁺, 393 (M+H)⁺。

【0463】

実施例 14 (125)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化274】



HPLC保持時間(分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

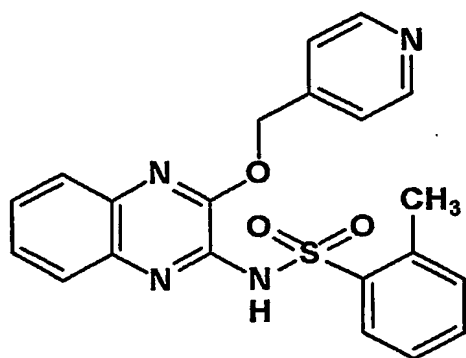
Massデータ : 845 (2M+H)⁺, 423 (M+H)⁺。

【0464】

実施例 14 (126)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化275】



HPLC保持時間(分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

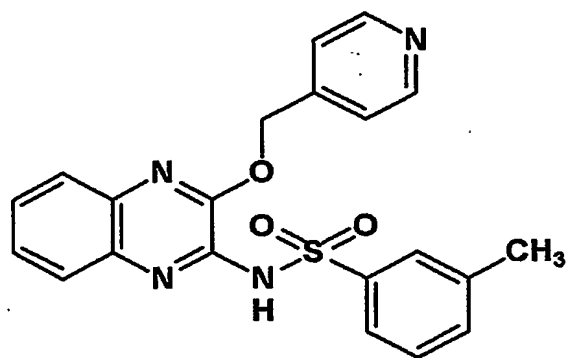
Massデータ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

【0465】

実施例 14 (127)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化276】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

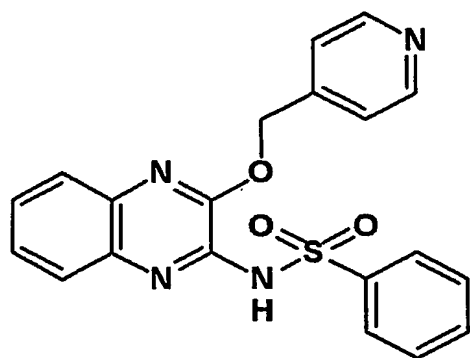
Massデータ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

【0466】

実施例 14 (128)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化277】



HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

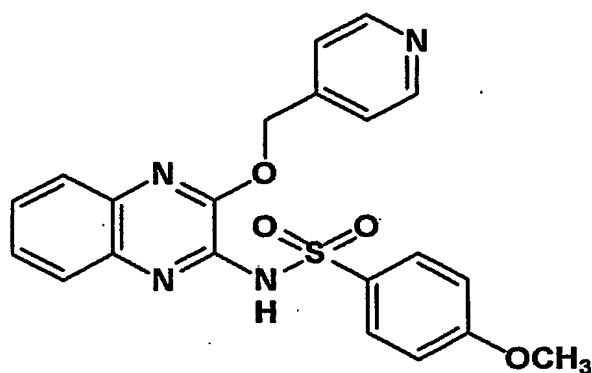
Massデータ : 785 (2M+H)⁺, 393 (M+H)⁺。

【0467】

実施例14 (129)

2 - ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化278】



HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

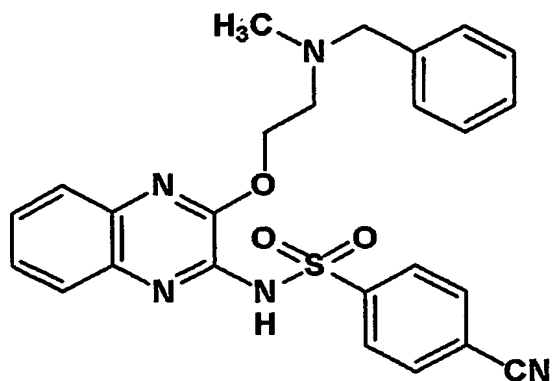
Massデータ : 845 (2M+H)⁺, 423 (M+H)⁺。

【0468】

実施例14 (130)

2 - (2 - (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 279】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

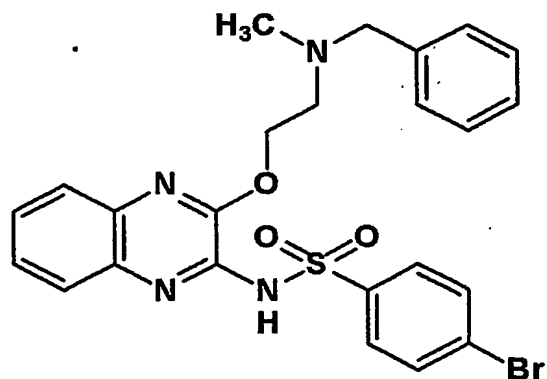
Massデータ : 474 (M+H)⁺。

【0469】

実施例 14 (131)

2 - (2 - (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 280】



HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 529 (M+H)⁺。

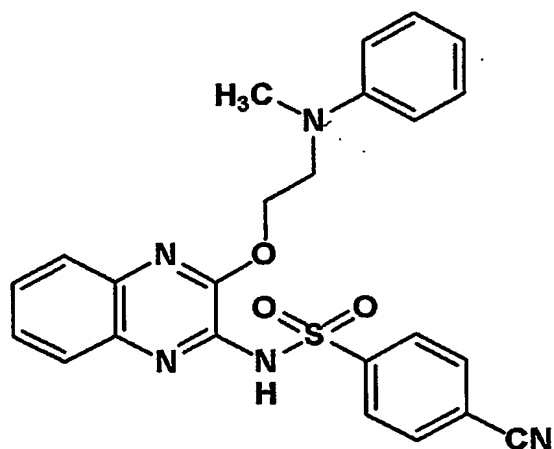
【0470】

実施例 14 (132)

2 - (2 - (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4-ニ

トリルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 281】



HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

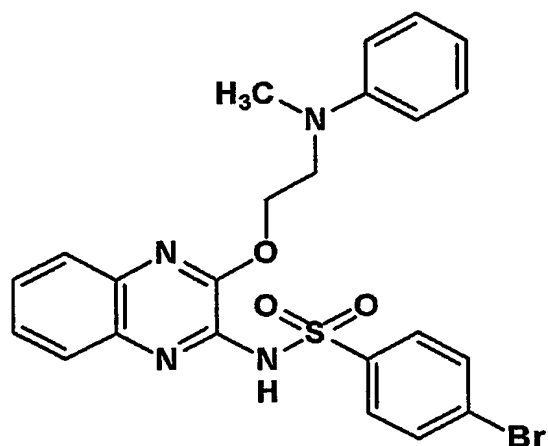
Massデータ : 460 (M+H)⁺。

【0471】

実施例 14 (133)

2 - (2 - (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 282】



HPLC保持時間 (分) : 3.78 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

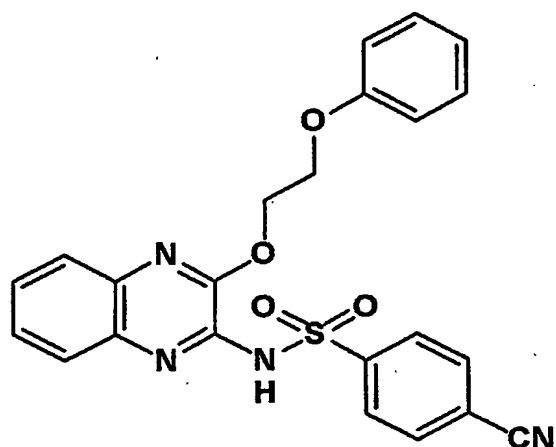
Massデータ : 513 (M+H)⁺。

【0472】

実施例 14 (134)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

【化283】



HPLC保持時間(分) : 4.04 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

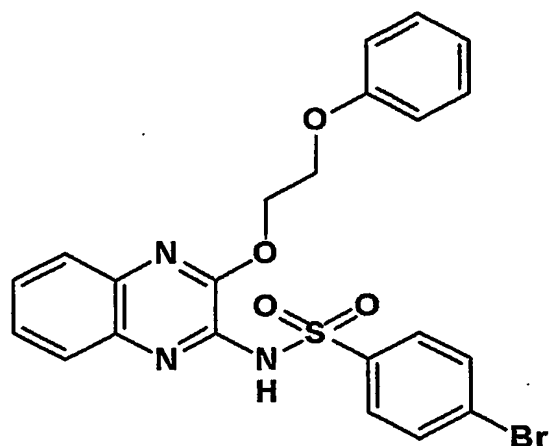
Massデータ : 469 (M+Na)⁺, 447 (M+H)⁺.

【0473】

実施例 14 (135)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルア
ミノ)キノキサリン

【化284】



HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

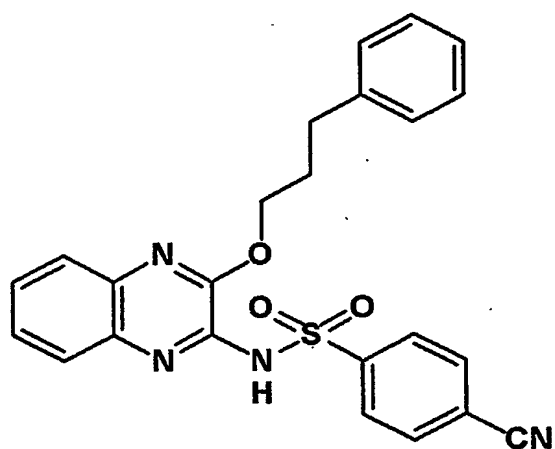
Massデータ : 522 (M+Na)⁺, 500 (M+H)⁺。

【0474】

実施例 14 (136)

2 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - 3 - (4 - ニトリルフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

【化285】



HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

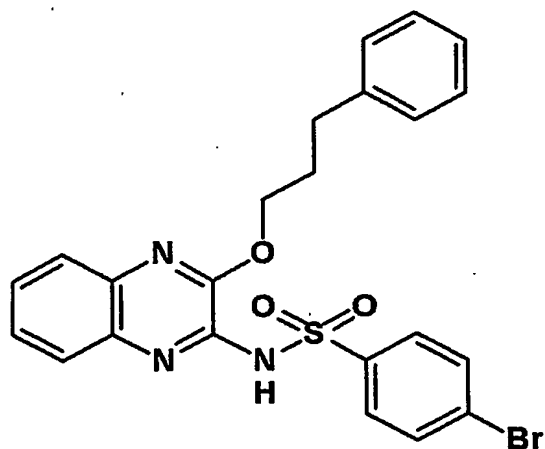
Massデータ : 467 (M+Na)⁺, 445 (M+H)⁺。

【0475】

実施例 14 (137)

2 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニルア
ミノ) キノキサリン

【化 286】



HPLC保持時間 (分) : 4.43 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

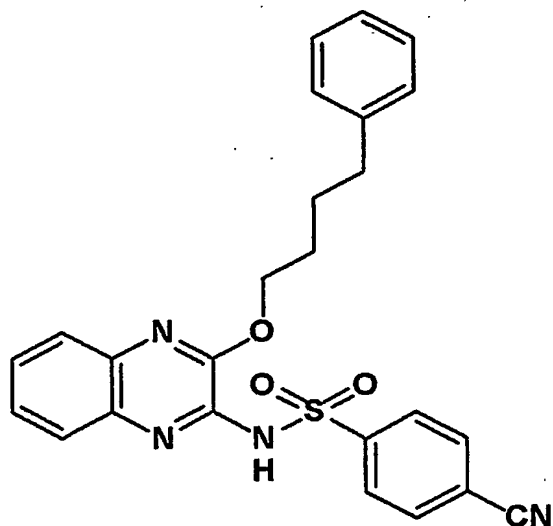
Massデータ : 520 (M+Na)⁺, 498 (M+H)⁺。

【0476】

実施例 14 (138)

2-(4-フェニルブチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルア
ミノ)キノキサリン

【化 287】



HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

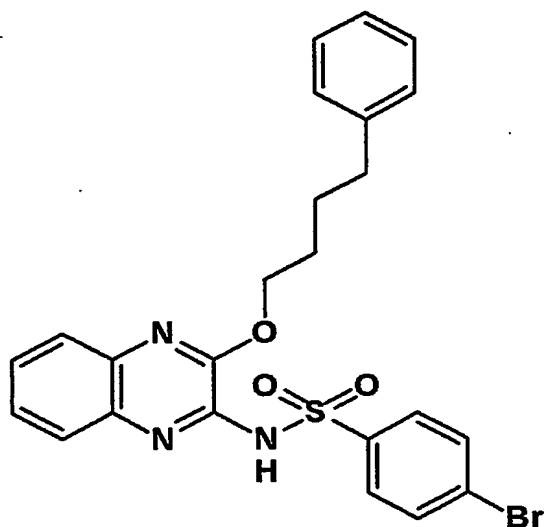
Massデータ : 481 (M+Na)⁺, 459 (M+H)⁺。

【0477】

実施例14 (139)

2-(4-フェニルブチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化288】



HPLC保持時間(分) : 4.52 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 534 (M+Na)⁺, 512 (M+H)⁺.

【0478】

実施例14 (140)

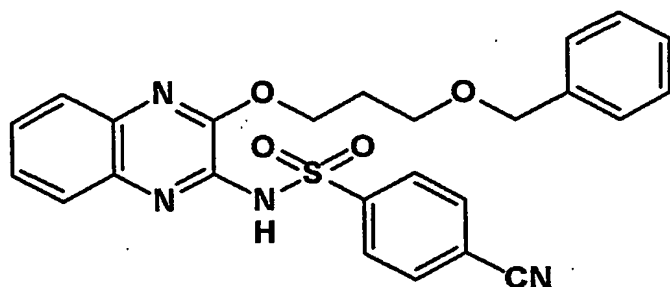
2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン



実施例 14 (142)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

【化 291】



HPLC保持時間(分) : 4.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

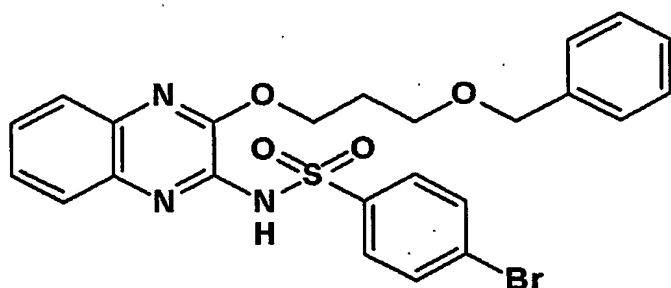
Massデータ : 497 (M+Na)⁺, 475 (M+H)⁺。

【0481】

実施例 14 (143)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスル
ホニルアミノ)キノキサリン

【化 292】



HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

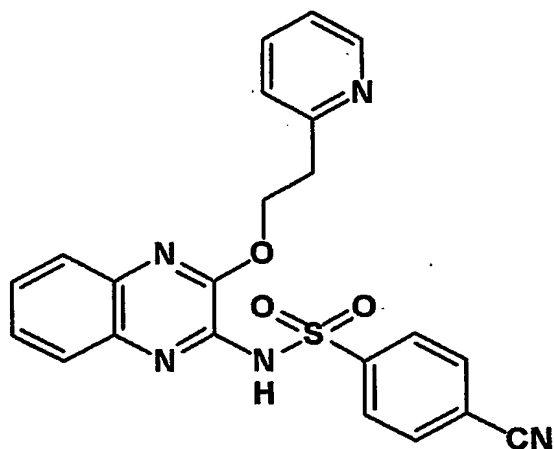
Massデータ : 550 (M+Na)⁺, 528 (M+H)⁺。

【0482】

実施例 14 (144)

2-(2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニ
ルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 293】



HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

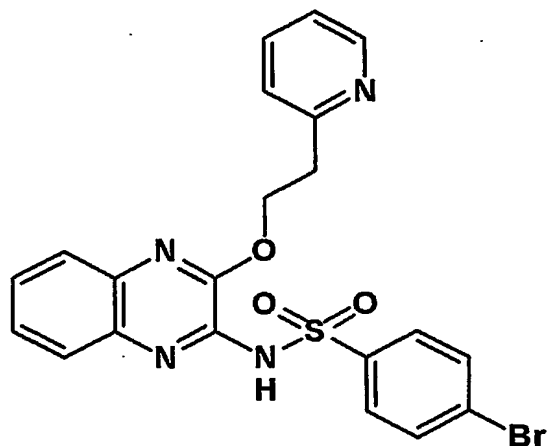
Massデータ : 432 (M+H)⁺。

【0483】

実施例 14 (145)

2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化 294】



HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

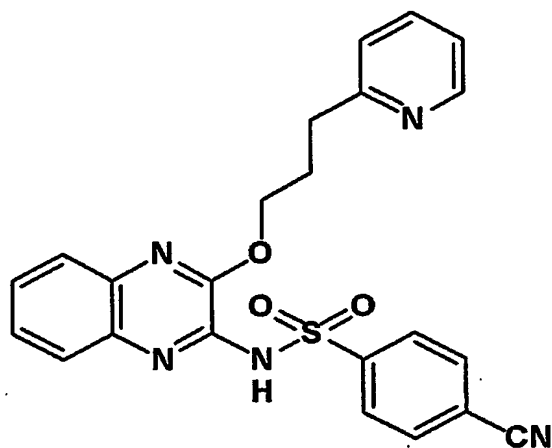
Massデータ : 485 (M+H)⁺。

【0484】

実施例 14 (146)

2-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルオキシ)-3-(4-ニトリルフェ
ニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 295】



HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

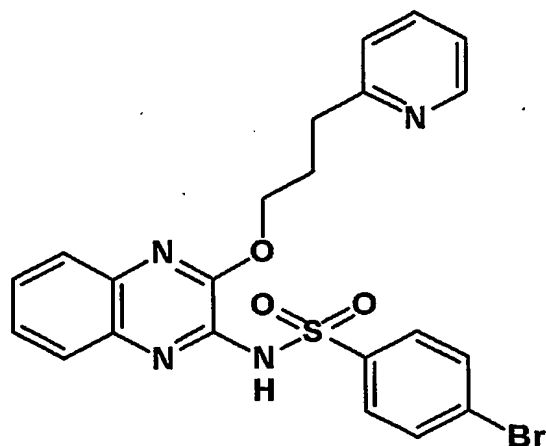
Massデータ : 446 (M+H)⁺.

【0485】

実施例 14 (147)

2-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルオキシ)-3-(4-ブロモフェニ
ルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 296】



HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

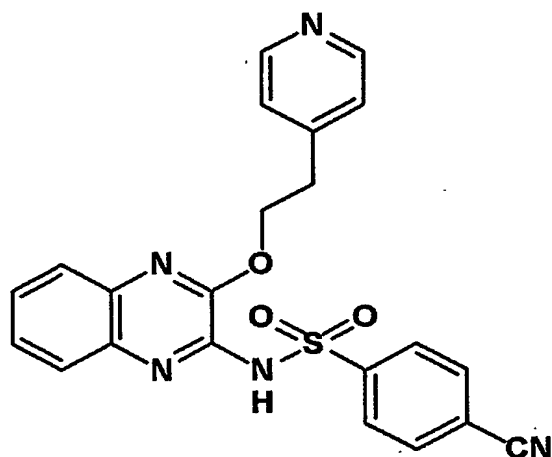
Massデータ : 499 (M+H)⁺。

【0486】

実施例 14 (148)

2 - (2 - (ピリジン-4-イル) エチルオキシ) - 3 - (4-ニトリルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化297】



HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

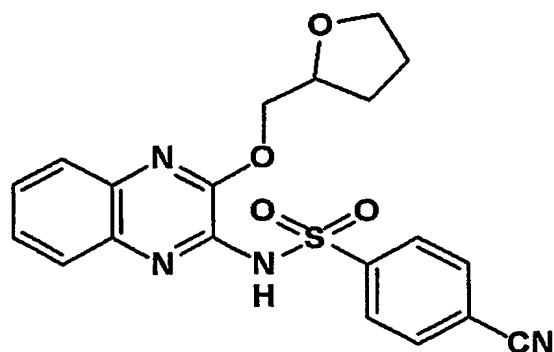
Massデータ : 432 (M+H)⁺。

【0487】

実施例 14 (149)

2 - ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-ニトリル
フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化298】



HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

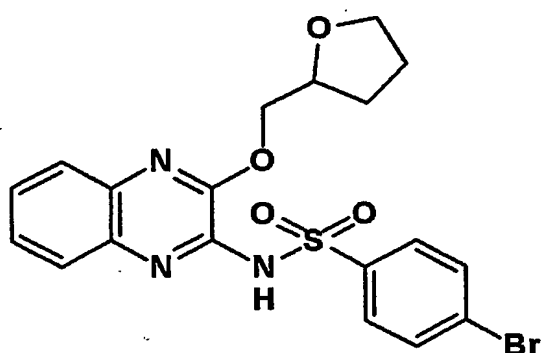
Massデータ : 433 (M+Na)⁺, 411 (M+H)⁺。

【0488】

実施例 14 (150)

2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化299】



HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

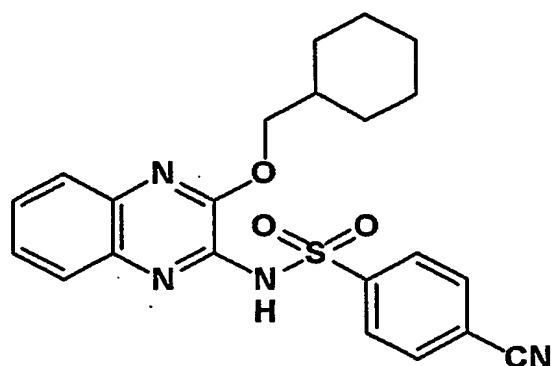
Massデータ : 486 (M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

【0489】

実施例 14 (151)

2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3 - (4 - ニトリルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化300】



HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

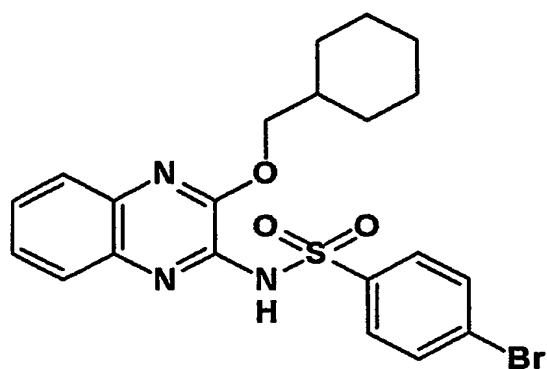
Massデータ : 423 (M+H)⁺。

【0490】

実施例 14 (152)

2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化301】



HPLC保持時間 (分) : 4.59 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

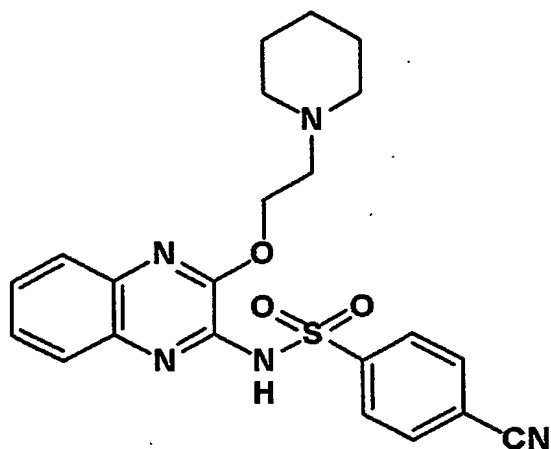
Massデータ : 476 (M+H)⁺。

【0491】

実施例 14 (153)

2 - (2 - (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - ニトリルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化302】



HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

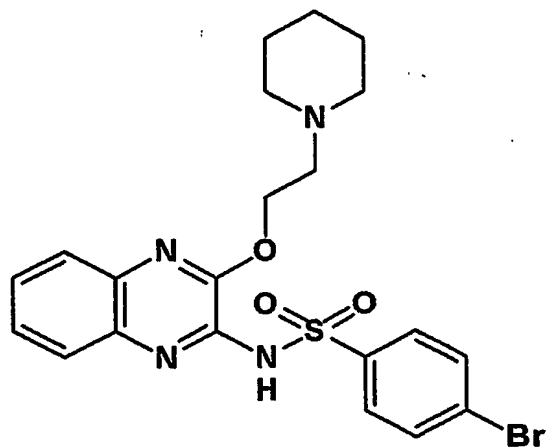
Massデータ : 438 (M+H)⁺。

【0492】

実施例14 (154)

2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

【化303】



HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

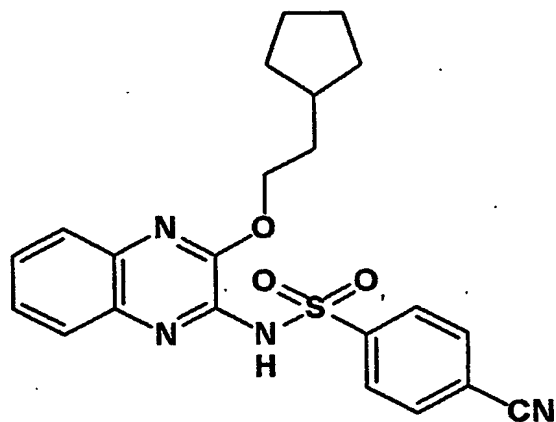
Massデータ : 491 (M+H)⁺。

【0493】

実施例 14 (155)

2-(2-シクロペンチルエチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

【化 304】



HPLC保持時間(分) : 4.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

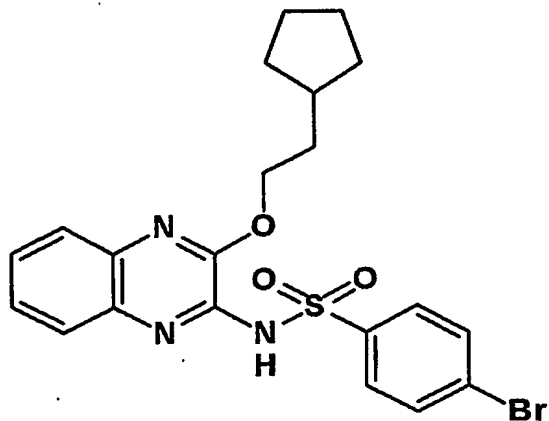
Massデータ : 423 (M+H)⁺.

【0494】

実施例 14 (156)

2-(2-シクロペンチルエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

【化 305】



HPLC保持時間(分) : 4.59 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

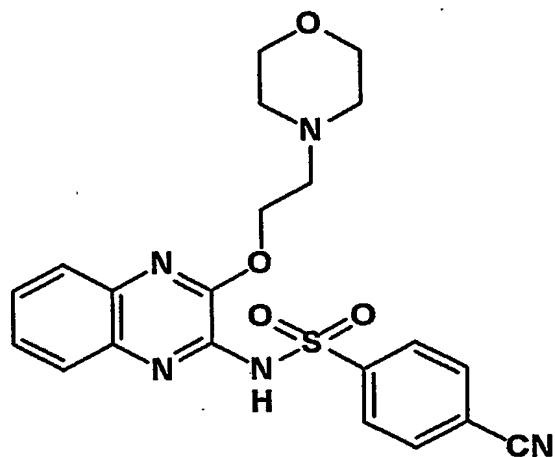
Massデータ : 476 (M+H)⁺。

【0495】

実施例14 (157)

2 - (2 - (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3 - (4-ニトリルフェ
ニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化306】



HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 440 (M+H)⁺。

【0496】

実施例14 (158)

2 - (2 - (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3 - (4-ブロモフェニ
ルスルホニルアミノ) キノキサリン



Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

Massデータ : 493 (M+H)⁺。

2-(2-シクロプロピルエチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホ
ニルアミノ)キノキサリン

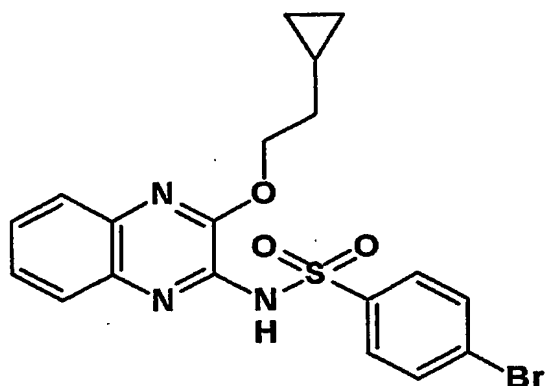


Massデータ : 395 (M+H)⁺。

实施例 14 (160)

2-((2-シクロプロピルエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化309】



HPLC保持時間(分) : 4.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

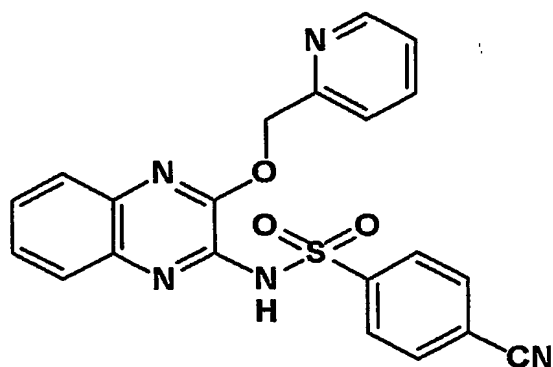
Massデータ : 448 (M+H)⁺。

【0499】

実施例14 (161)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化310】



HPLC保持時間(分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

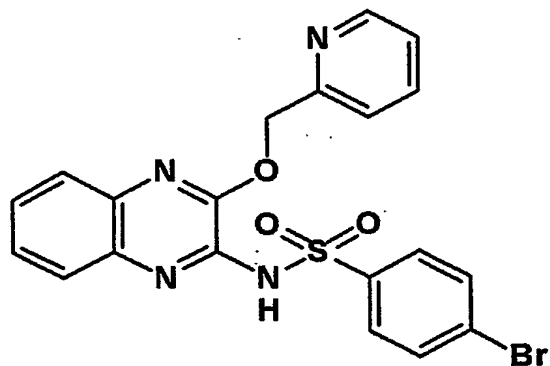
Massデータ : 418 (M+H)⁺。

【0500】

実施例 14 (162)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 1 1】



HPLC保持時間(分) : 3.53 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

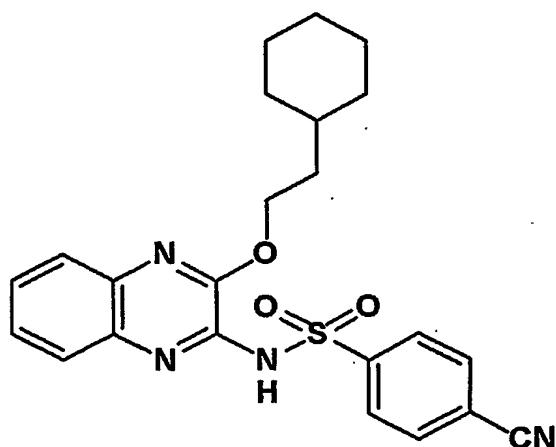
Massデータ : 471 (M+H)⁺.

【0 5 0 1】

実施例 14 (163)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 1 2】



HPLC保持時間(分) : 4.45 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

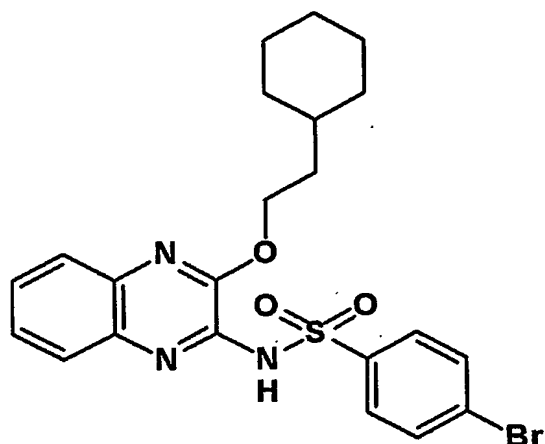
Massデータ : 437 (M+H)⁺。

【0502】

実施例14 (164)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化313】



HPLC保持時間 (分) : 4.72 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

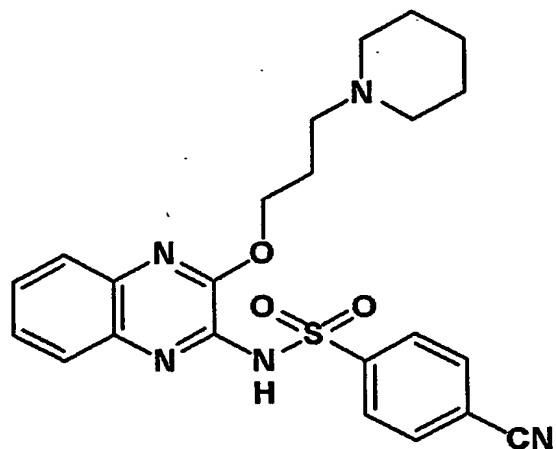
Massデータ : 490 (M+H)⁺。

【0503】

実施例14 (165)

2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 1 4】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

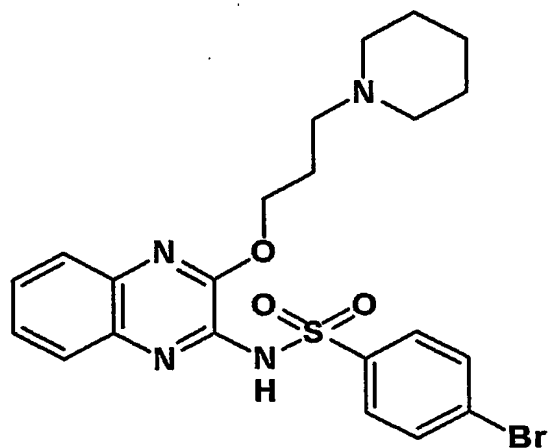
Massデータ : 452 (M+H)⁺.

【 0 5 0 4 】

実施例 1 4 (1 6 6)

2 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 3 1 5】



HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

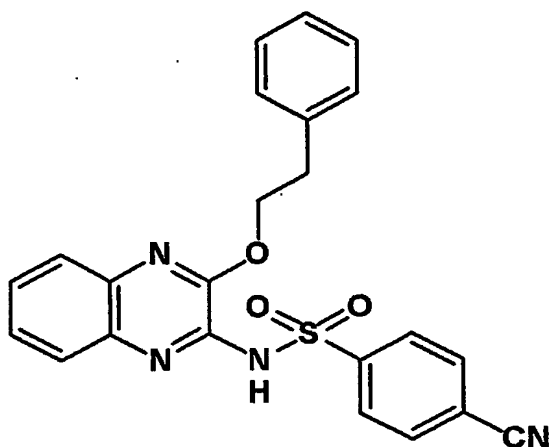
Massデータ : 505 (M+H)⁺.

【 0 5 0 5 】

実施例 14 (167)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 316】



HPLC保持時間(分) : 4.10 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

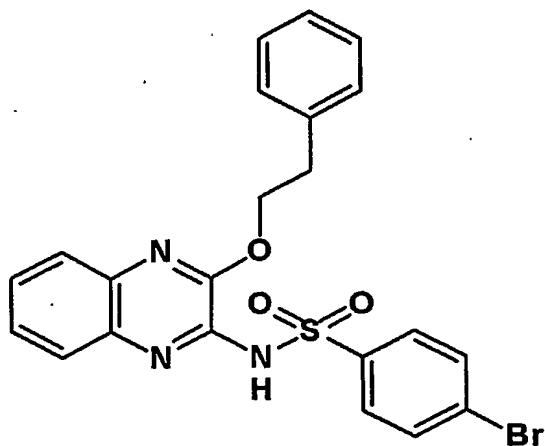
Massデータ : 453 (M+Na)⁺, 431 (M+H)⁺.

【0506】

実施例 14 (168)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 317】



HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

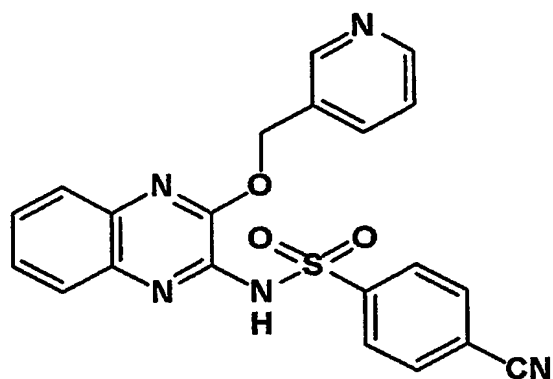
Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 506 (M+Na)⁺, 484 (M+H)⁺。

実施例 14 (169)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 1 8】



HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

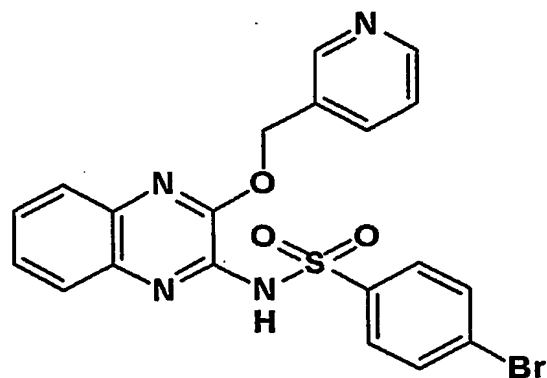
Massデータ : 418 (M+H)⁺。

【0507】

実施例 14 (170)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 1 9】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

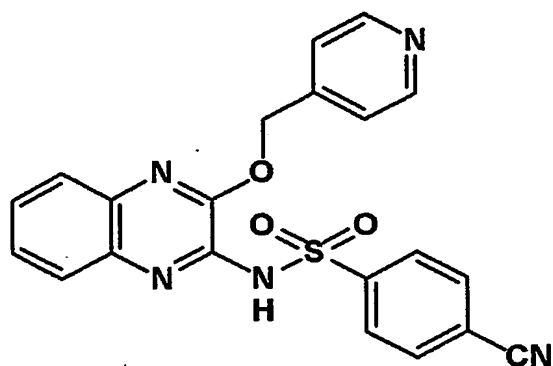
Massデータ : 471 (M+H)⁺。

【0508】

実施例14 (171)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-ニトリルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化320】



HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

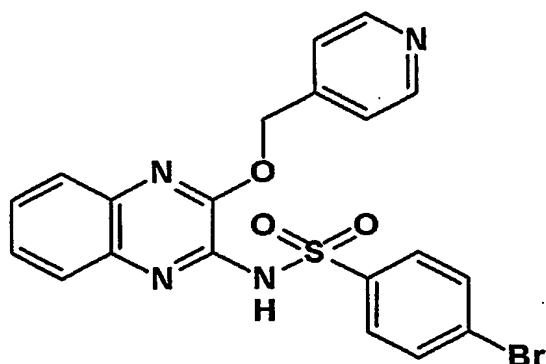
Massデータ : 418 (M+H)⁺。

【0509】

実施例14 (172)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化321】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

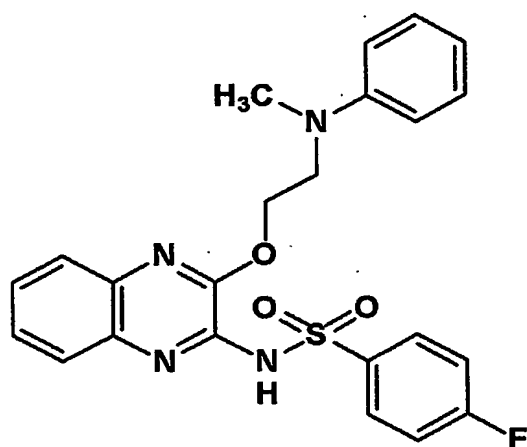
Massデータ : 471 (M+H)⁺。

【0510】

実施例 14 (173)

2 - (2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4 - フ
ルオロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 3 2 2】



HPLC保持時間 (分) : 3.80 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

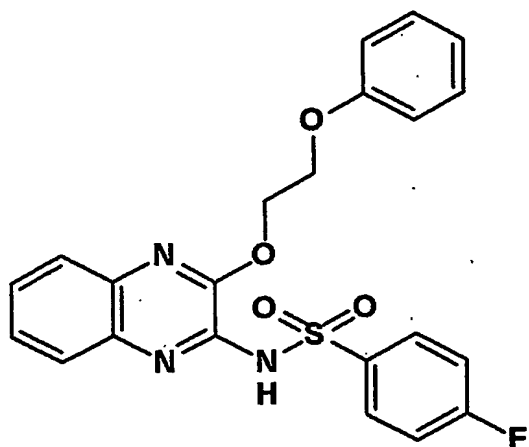
Massデータ : 453 (M+H)⁺。

【0511】

実施例 14 (174)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

【化 3 2 3】



HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

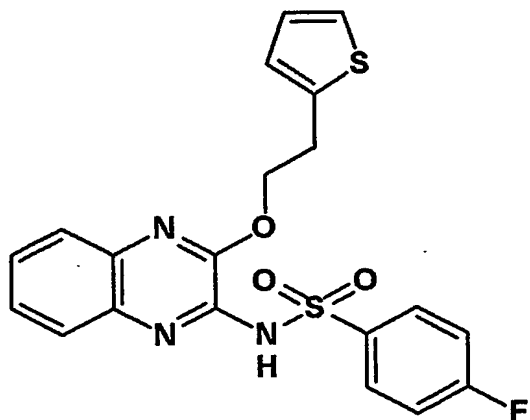
Massデータ : 901 (2M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺。

【 0 5 1 2】

実施例 1 4 (1 7 5)

2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェ
ニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 3 2 4】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

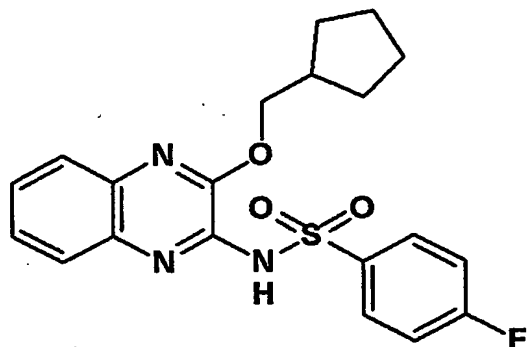
Massデータ : 881 (2M+Na)⁺, 430 (M+H)⁺。

【 0 5 1 3】

実施例 14 (176)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

【化 3 2 5】



HPLC保持時間(分) : 4.50 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

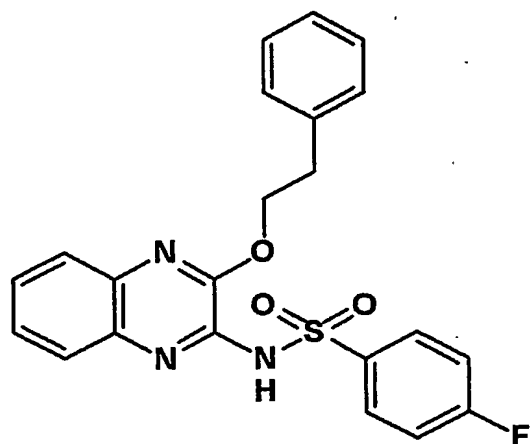
Massデータ : 825 (2M+Na)⁺, 402 (M+H)⁺。

【0 5 1 4】

実施例 14 (177)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルア
ミノ)キノキサリン

【化 3 2 6】



HPLC保持時間(分) : 4.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

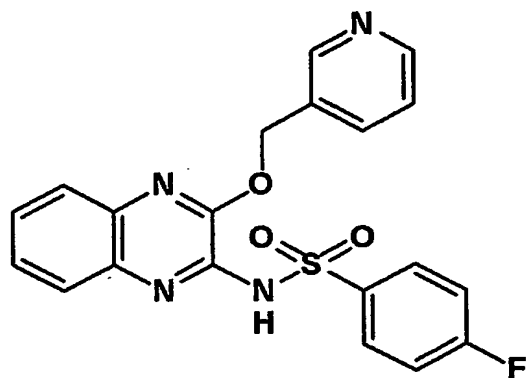
Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

【0515】

実施例 14 (178)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化327】



HPLC保持時間(分) : 3.44 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

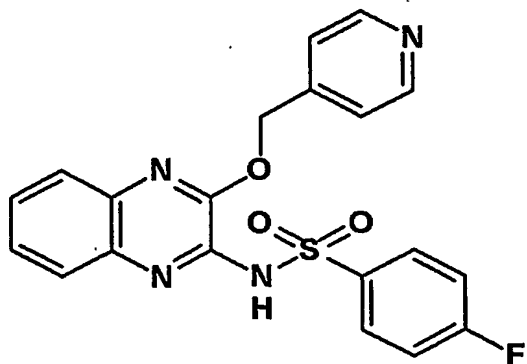
Massデータ : 821 (2M+H)⁺, 411 (M+H)⁺。

【0516】

実施例 14 (179)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化328】



HPLC保持時間(分) : 3.44 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

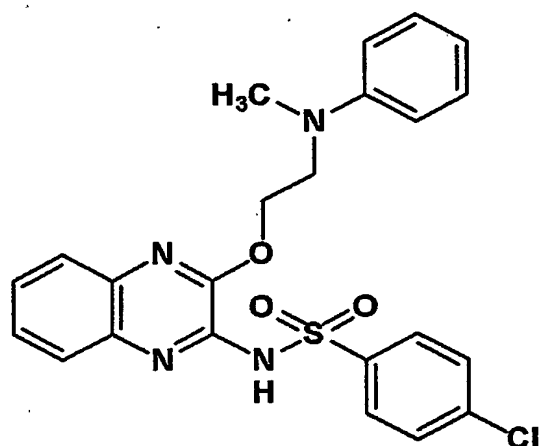
Massデータ : 411 (M+H)⁺。

【0517】

実施例14 (180)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化329】



HPLC保持時間 (分) : 3.91 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

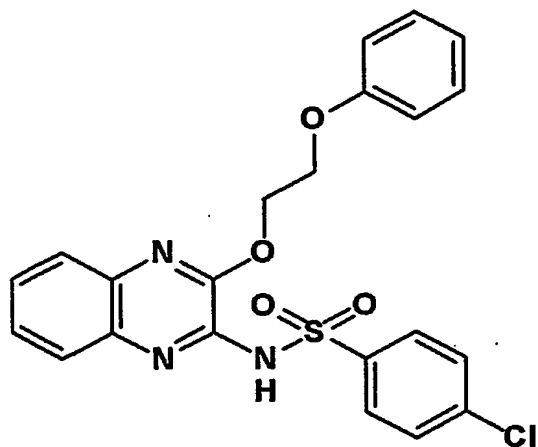
Massデータ : 469 (M+H)⁺。

【0518】

実施例14 (181)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 330】



HPLC保持時間 (分) : 4.41 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

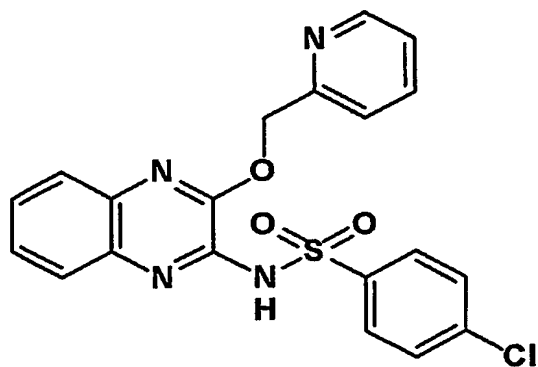
Massデータ : 933 (2M+Na)⁺, 456 (M+H)⁺。

【0519】

実施例 14 (182)

2 - ((ピリジン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - クロロフェニルスル
ホニルアミノ) キノキサリン

【化 331】



HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

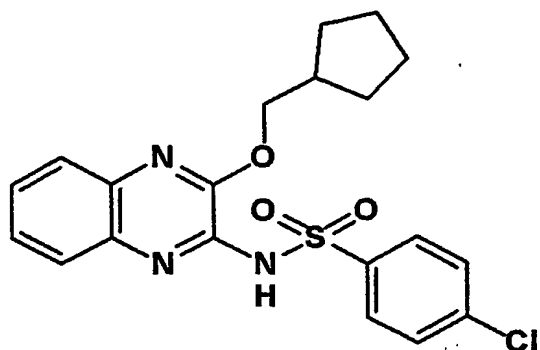
Massデータ : 875 (2M+Na)⁺, 427 (M+H)⁺。

【0520】

実施例 14 (183)

2-（シクロペンチルメチルオキシ）-3-（4-クロロフェニルスルホニルアミノ）キノキサリン

【化 3 3 2】



HPLC保持時間（分）：4.63；

Mass条件：ESI（Pos., 20 V）；

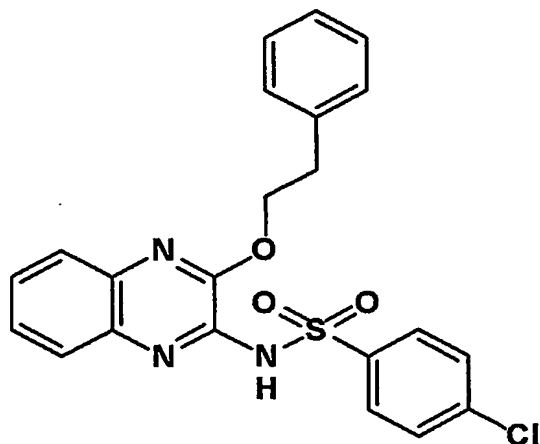
Massデータ：857 (2M+Na)⁺, 418 (M+H)⁺。

【0 5 2 1】

実施例 1 4 （1 8 4）

2-（2-フェニルエチルオキシ）-3-（4-クロロフェニルスルホニルアミノ）キノキサリン

【化 3 3 3】



HPLC保持時間（分）：4.48；

Mass条件：ESI（Pos., 20 V）；

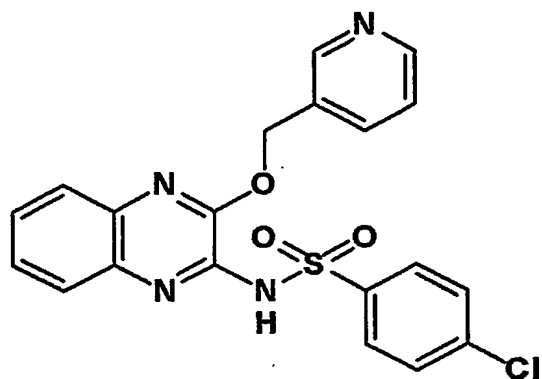
Massデータ：901 (2M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺。

【0 5 2 2】

実施例 14 (185)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 3 4】



HPLC保持時間(分) : 3.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

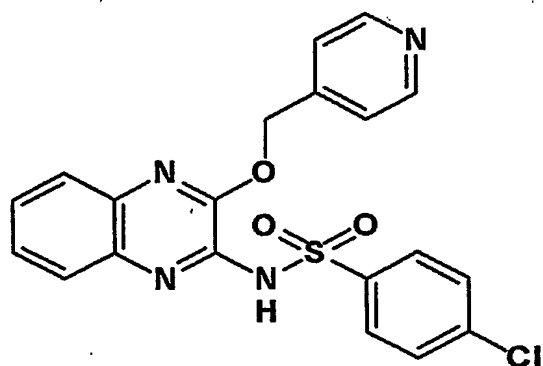
Massデータ : 427 (M+H)⁺。

【0523】

実施例 14 (186)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 3 5】



HPLC保持時間(分) : 3.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

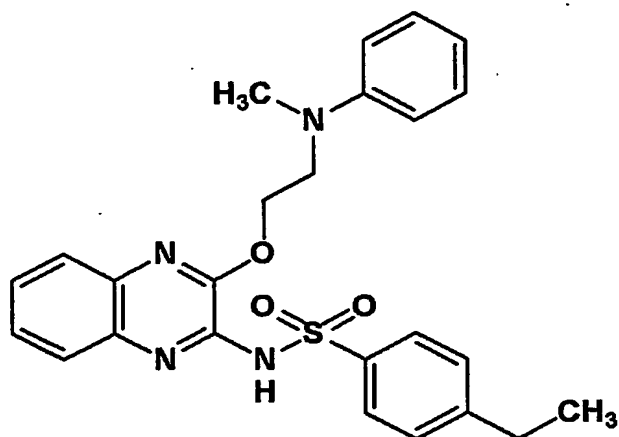
Massデータ : 427 (M+H)⁺。

【0524】

実施例 14 (187)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化336】



HPLC保持時間(分) : 3.93 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

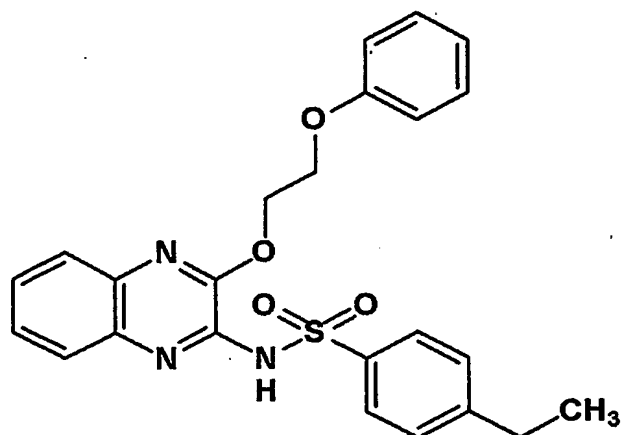
Massデータ : 463 (M+H)⁺.

【0525】

実施例 14 (188)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化337】



HPLC保持時間 (分) : 4.43 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

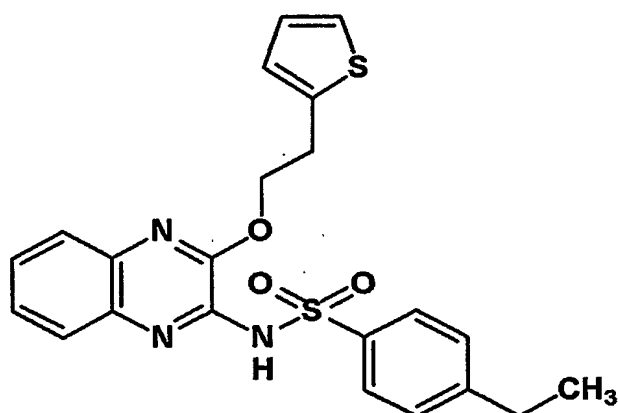
Massデータ : 921 (2M+Na)⁺, 450 (M+H)⁺。

【0526】

実施例14 (189)

2 - (2 - (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化338】



HPLC保持時間 (分) : 4.46 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

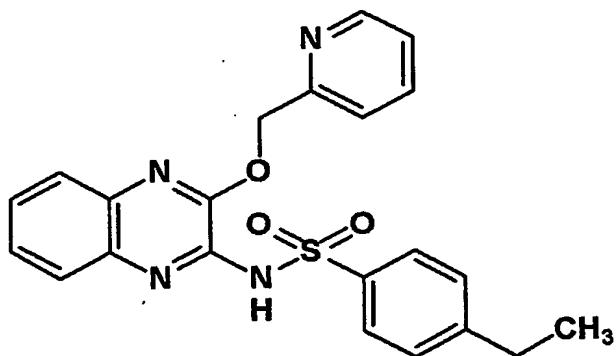
Massデータ : 901 (2M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺。

【0527】

実施例14 (190)

2 - ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化 3 3 9】



HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

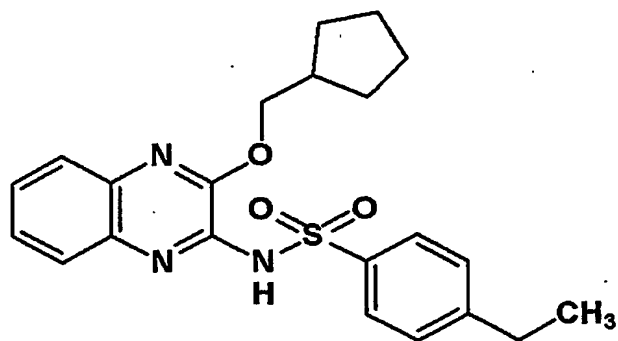
Massデータ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

【0 5 2 8】

実施例 1 4 (1 9 1)

2 - (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 3 4 0】



HPLC保持時間 (分) : 4.65 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

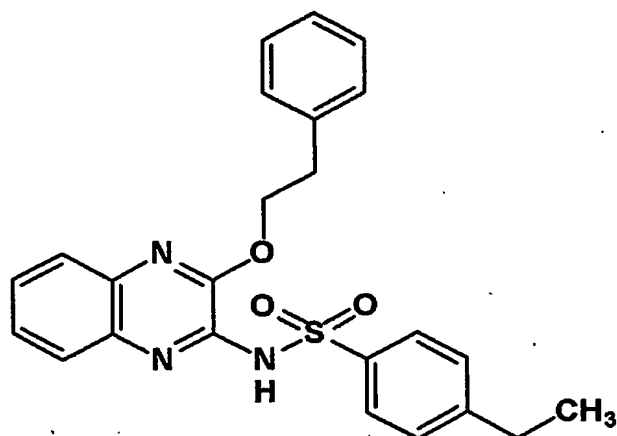
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

【0 5 2 9】

実施例 1 4 (1 9 2)

2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 3 4 1】



HPLC保持時間 (分) : 4.50 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

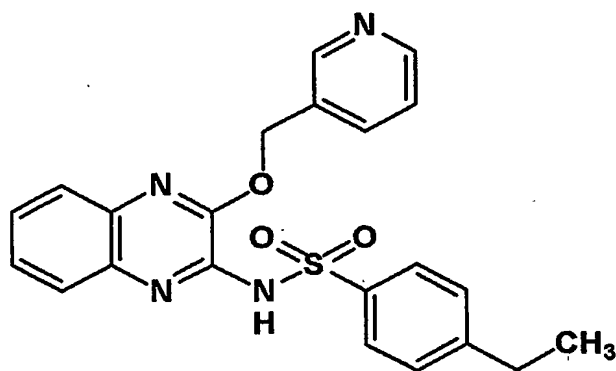
Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺。

【0 5 3 0】

実施例 1 4 (1 9 3)

2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 3 4 2】



HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

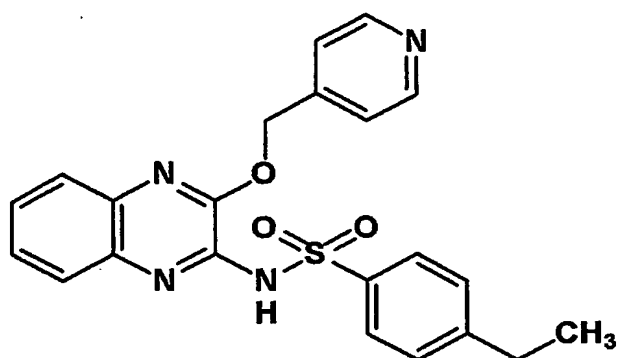
Massデータ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺。

【0 5 3 1】

実施例 1 4 (1 9 4)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化343】



HPLC保持時間(分) : 3.56 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

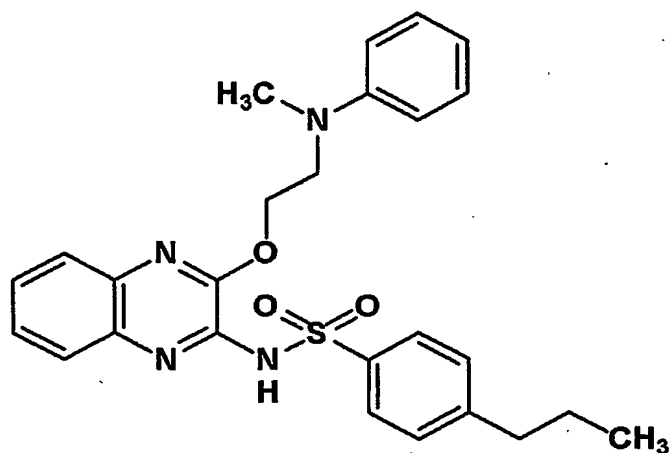
Massデータ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺。

【0532】

実施例14 (195)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化344】



HPLC保持時間(分) : 4.04 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

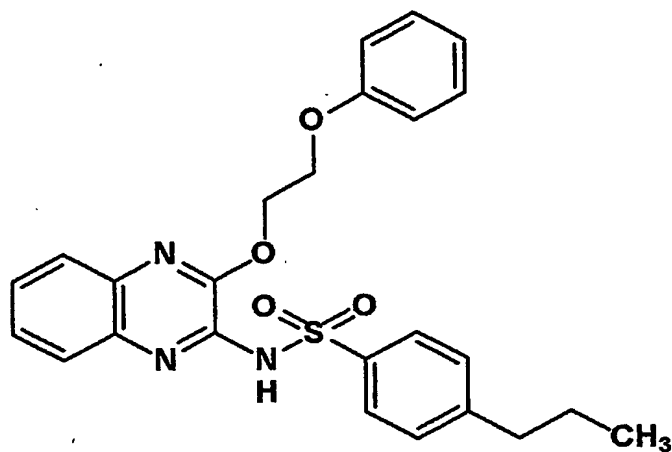
Massデータ : 477 (M+H)⁺。

【0533】

実施例14 (196)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

【化345】



HPLC保持時間(分): 4.52;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

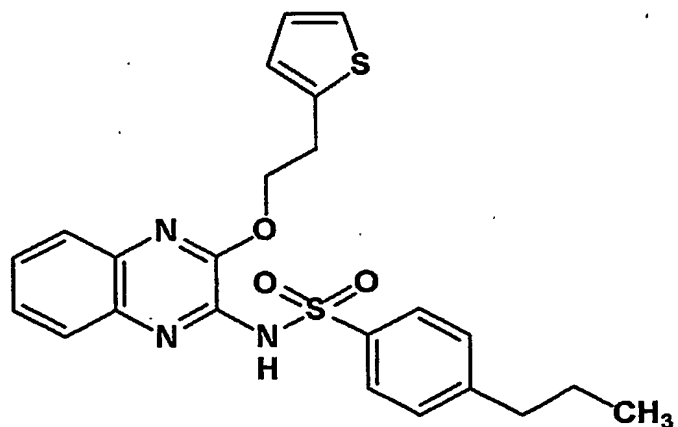
Massデータ: 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺.

【0534】

実施例14 (197)

2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-プロピルフェ
ニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化346】



HPLC保持時間 (分) : 4.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

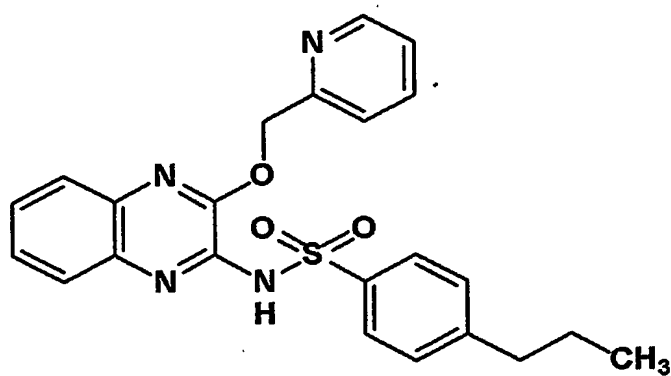
Massデータ : 929 (2M+Na)⁺, 454 (M+H)⁺。

【0535】

実施例 14 (198)

2 - ((ピリジン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - プロピルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 3 4 7】



HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

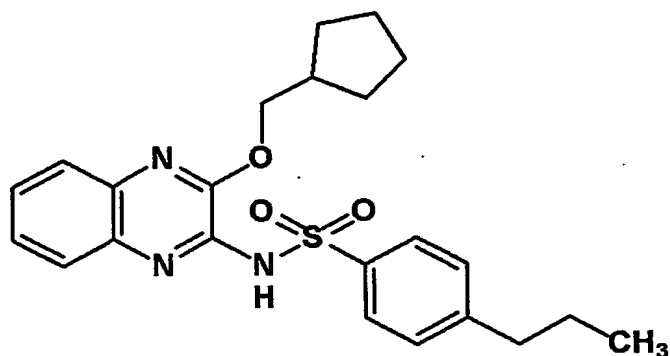
Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0536】

実施例 14 (199)

2 - (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (4 - プロピルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 348】



HPLC保持時間 (分) : 4.76 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

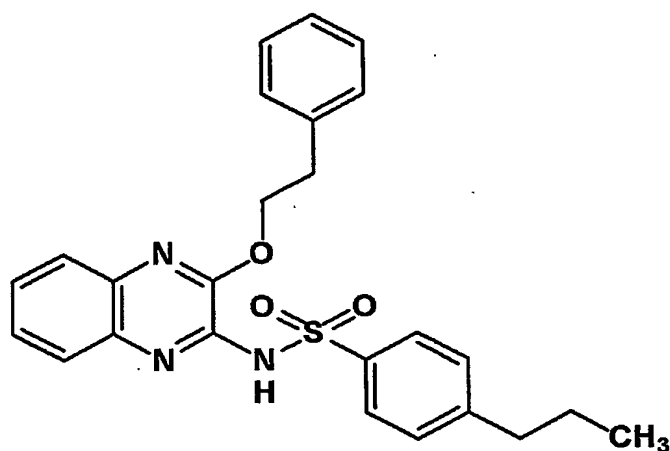
Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

【 0 5 3 7 】

実施例 14 (200)

2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - プロピルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 349】



HPLC保持時間 (分) : 4.61 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

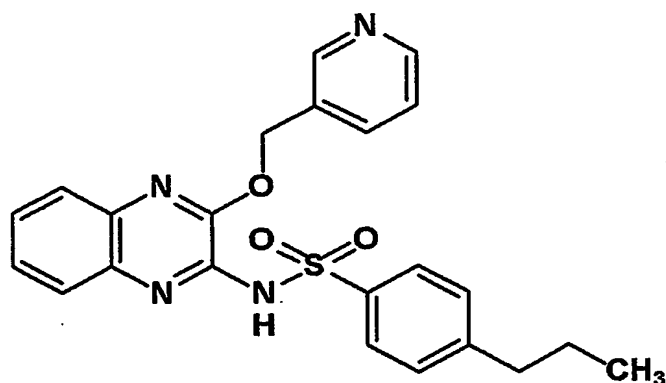
Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

【 0 5 3 8 】

実施例 14 (201)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化350】



HPLC保持時間(分) : 3.66 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

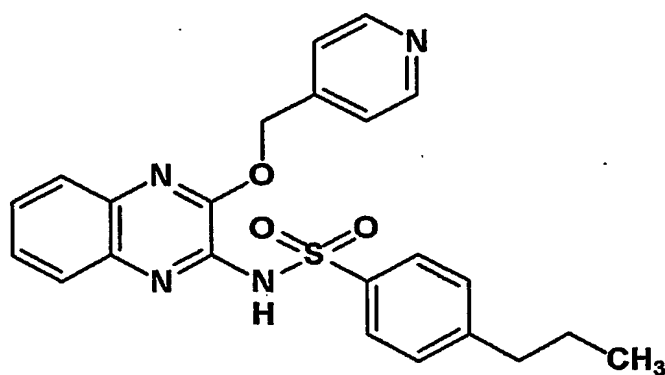
Massデータ : 869 (2M+H)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0539】

実施例14 (202)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化351】



HPLC保持時間(分) : 3.67 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

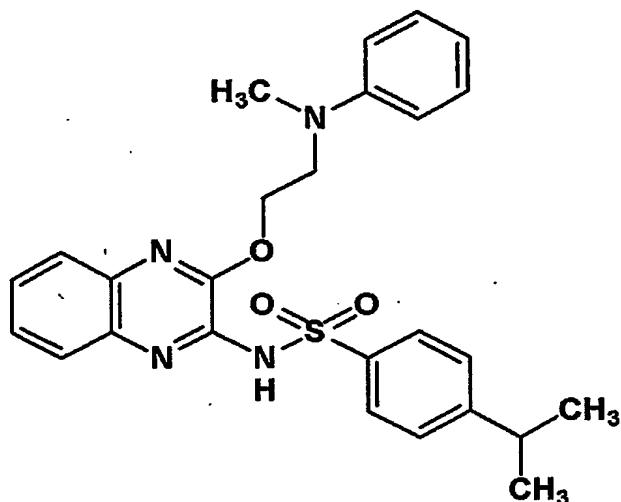
Massデータ : 869 (2M+H)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0540】

実施例 14 (203)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 352】



HPLC保持時間(分) : 4.04 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

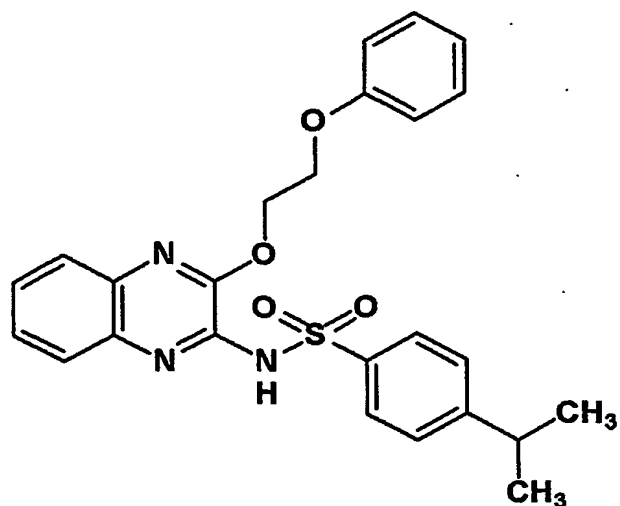
Massデータ : 975 (M+Na)⁺, 477 (M+H)⁺.

【0541】

実施例 14 (204)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化 3 5 3】



HPLC保持時間 (分) : 4.48 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

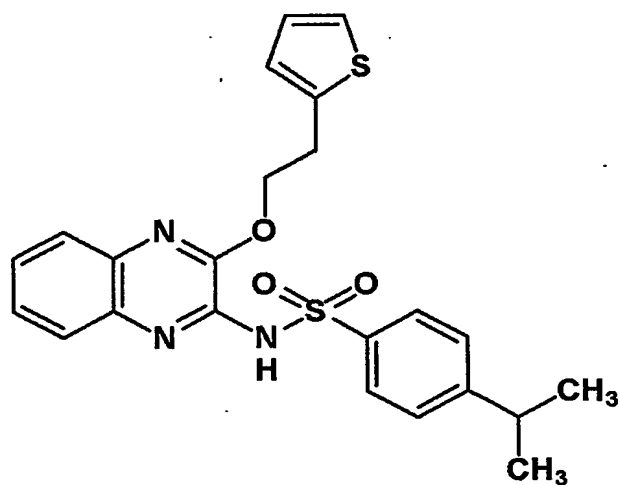
Massデータ : 949 (2M+H)⁺, 464 (M+H)⁺。

【 0 5 4 2】

実施例 1 4 (2 0 5)

2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - (1 - メチル
エチル) フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 3 5 4】



HPLC保持時間 (分) : 4.54 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

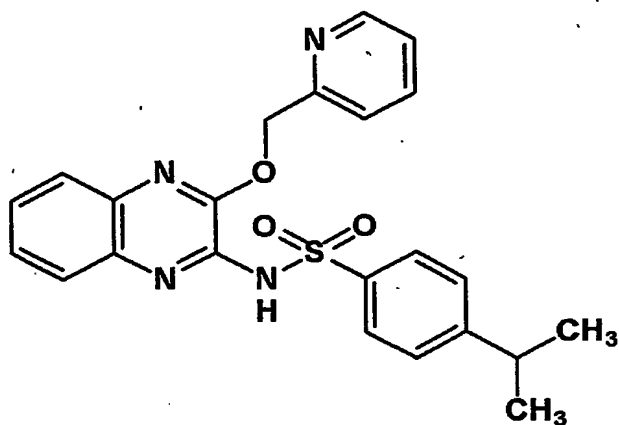
Massデータ : 929 (2M+Na)⁺, 454 (M+H)⁺。

【0543】

実施例14 (206)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化355】



HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

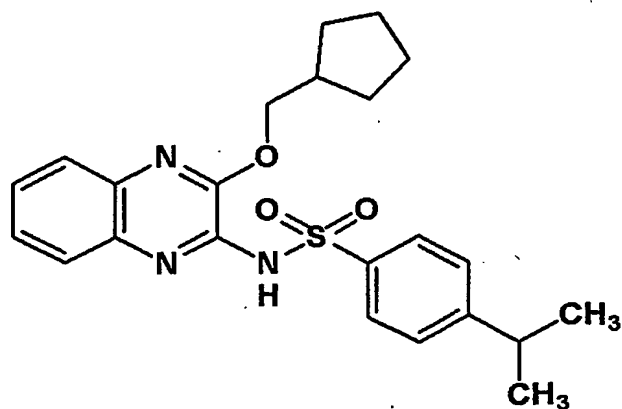
Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0544】

実施例14 (207)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

【化356】



HPLC保持時間 (分) : 4.74 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

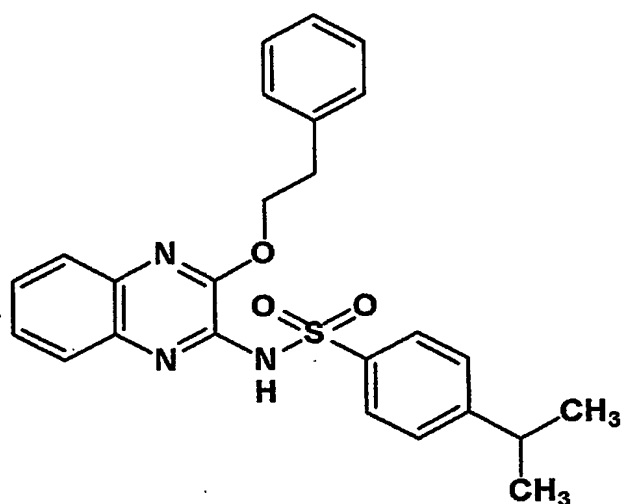
Massデータ : 874 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

【0545】

実施例 14 (208)

2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - (1 - メチルエチル) フェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

【化357】



HPLC保持時間 (分) : 4.59 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

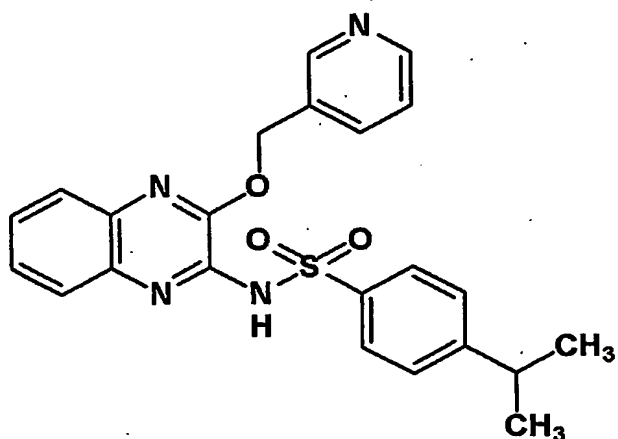
Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

【0546】

実施例 14 (209)

2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - (1 - メチルエチル)
フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 358】



HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

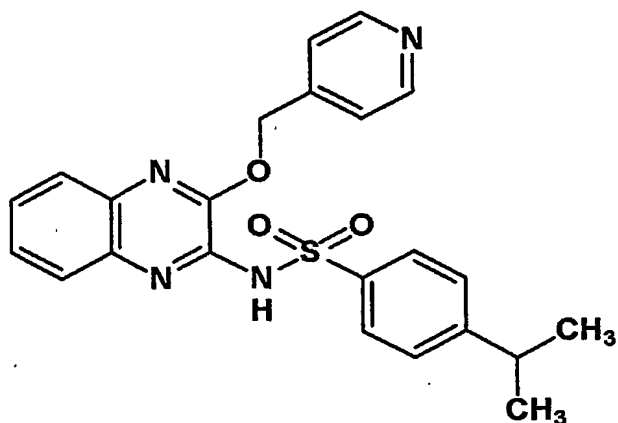
Massデータ : 869 (2M+H)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0547】

実施例 14 (210)

2 - ((ピリジン - 4 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - (1 - メチルエチル)
) フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

【化 359】



HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

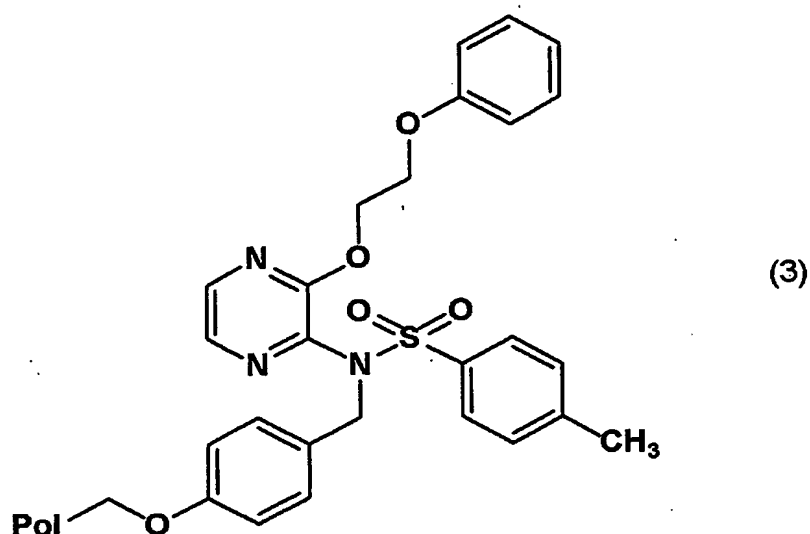
Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

【0548】

参考例 10

【化 360】



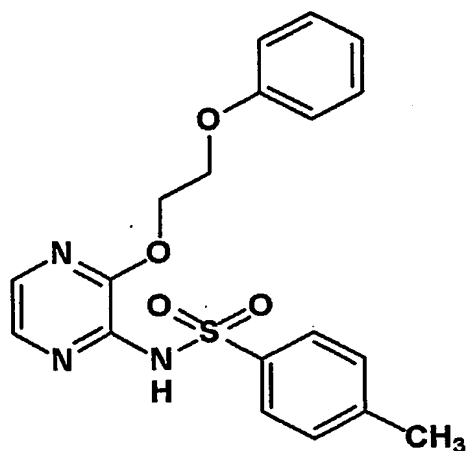
参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 2 で製造した化合物を用いて、参考例 8 と同様の操作をし、化合物 (3) を得た。

【0549】

実施例 15

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 361】



参考例 10 で製造した化合物 (3) (100mg) を無水 1,4-ジオキサン (2ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、2-フェノキシエタノール (0.214ml)、1.6M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (0.267ml) を順次室温で加え

た。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン(2ml)で2回、メタノール(2ml)で4回、塩化メチレン(2ml)で5回洗浄した後、実施例14と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物(26mg)を得た。

【0550】

TLC: Rf 0.89 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.88 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (dd, J=7.8, 7.2Hz, 2H), 6.97 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.94 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。

HPLC保持時間(分) : 3.89 ;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ: 771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺。

【0551】

実施例15(1)~15(63)

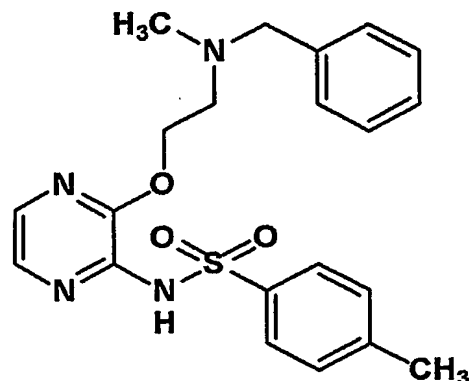
2,3-ジクロロピラジン、相当するスルホンアミド誘導体および相当するアルコール誘導体を用いて、参考例2→参考例10→実施例15と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【0552】

実施例15(1)

2-(2-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化362】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

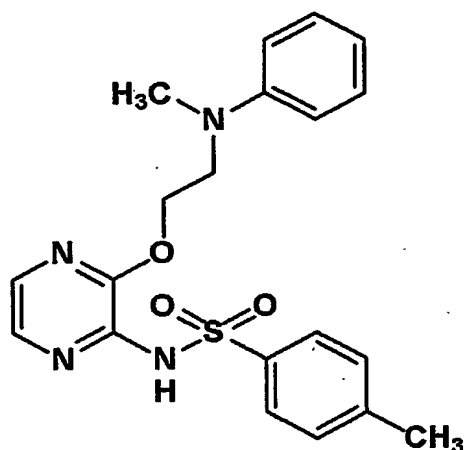
Massデータ : 413 (M+H)⁺。

【0553】

実施例 15 (2)

2 - (2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 3 6 3】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

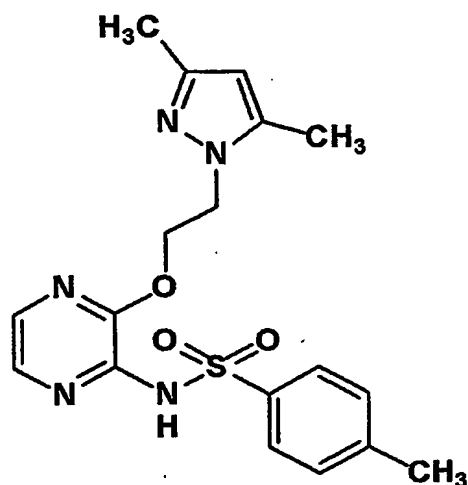
Massデータ : 819 (2M+Na)⁺, 399 (M+H)⁺。

【0554】

実施例 15 (3)

2 - (2 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 364】



HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

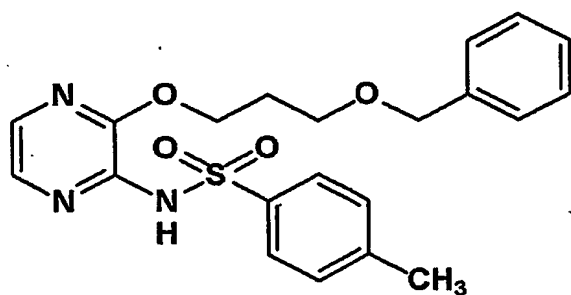
Massデータ : 797 (2M+Na)⁺, 388 (M+H)⁺。

【0555】

実施例 15 (4)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホ
ニルアミノ)ピラジン

【化 365】



HPLC保持時間 (分) : 3.98 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 414 (M+H)⁺。

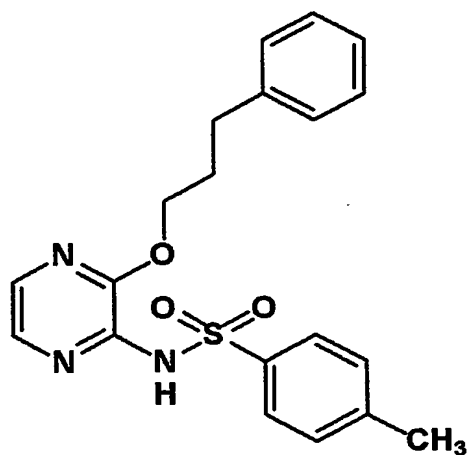
【0556】

実施例 15 (5)

2-(3-フェニルプロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルア

ミノ) ピラジン

【化 3 6 6】



HPLC保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

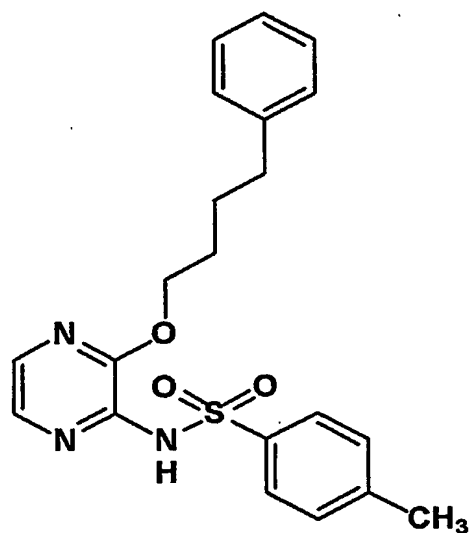
Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

【 0 5 5 7】

実施例 1 5 (6)

2 - (4 - フェニルブチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミ
ノ) ピラジン

【化 3 6 7】



HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

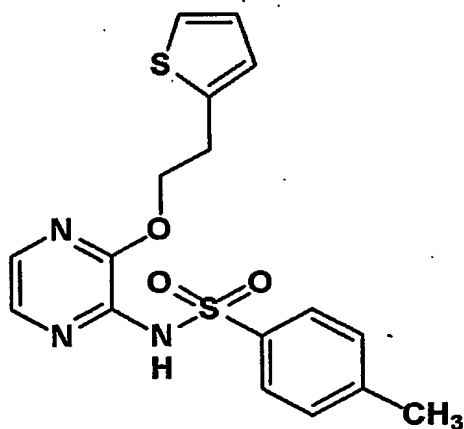
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0558】

実施例15(7)

2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

【化368】



HPLC保持時間(分) : 3.92 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

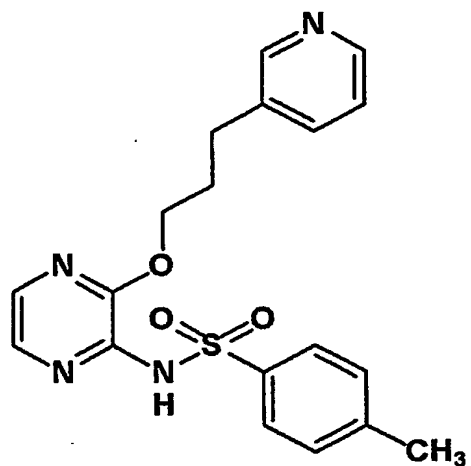
Massデータ : 773 (2M+Na)⁺, 376 (M+H)⁺。

【0559】

実施例15(8)

2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

【化 369】



HPLC保持時間 (分) : 3.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

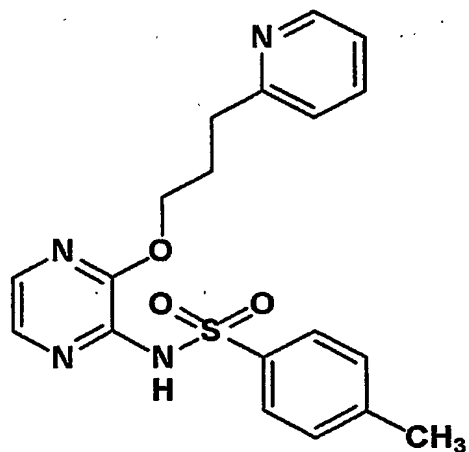
Massデータ : 769 (2M+H)⁺, 385 (M+H)⁺.

【0560】

実施例 15 (9)

2-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

【化 370】



HPLC保持時間 (分) : 3.20 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

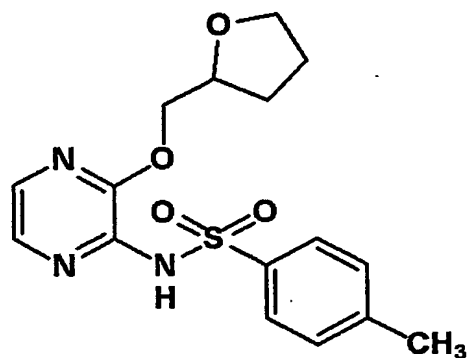
Massデータ : 385 (M+H)⁺.

【0561】

実施例 15 (10)

2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 371】



HPLC保持時間(分) : 3.60 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

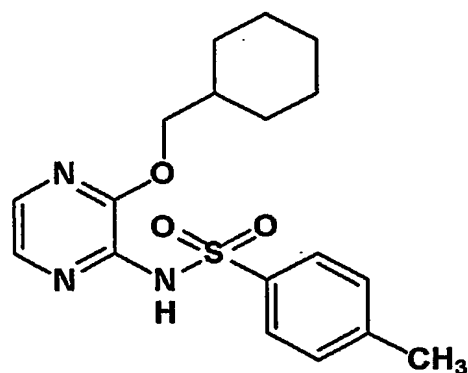
Massデータ : 721 (2M+Na)⁺, 350 (M+H)⁺。

【0562】

実施例 15 (11)

2-(シクロヘキシルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 372】



HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

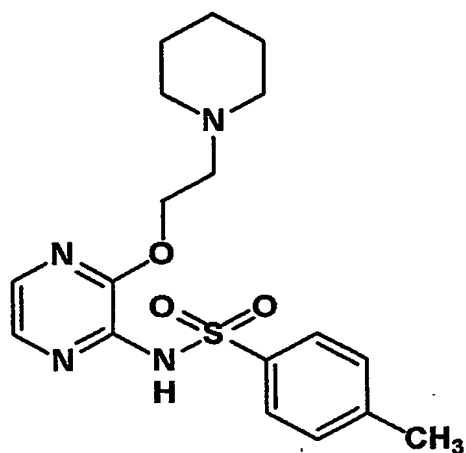
Massデータ : 745 (2M+Na)⁺, 362 (M+H)⁺。

【0563】

実施例 15 (12)

2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

【化373】



HPLC保持時間(分): 3.19;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

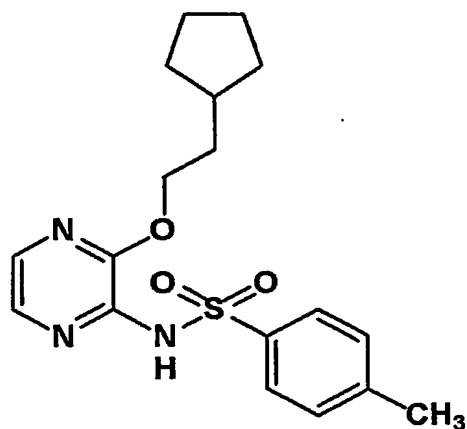
Massデータ: 377 (M+H)⁺.

【0564】

実施例 15 (13)

2-(2-(シクロペンチル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

【化374】



HPLC保持時間 (分) : 4.20 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

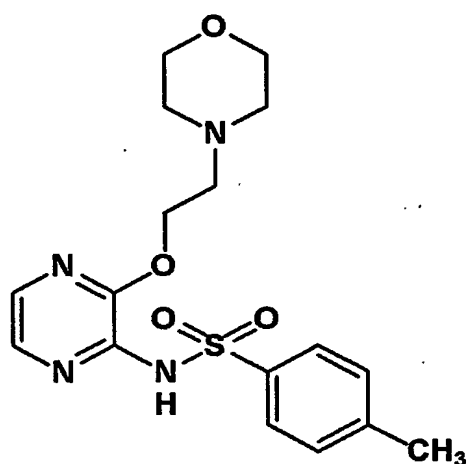
Massデータ : 745 (2M+Na)⁺, 362 (M+H)⁺。

【0565】

実施例 15 (14)

2 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化 375】



HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

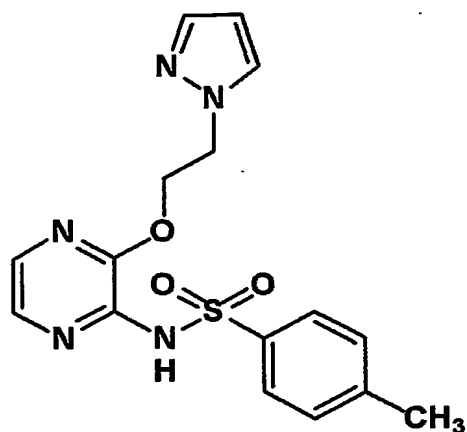
Massデータ : 379 (M+H)⁺。

【0566】

実施例 15 (15)

2 - (2 - (ピラゾール - 1 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化 376】



HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

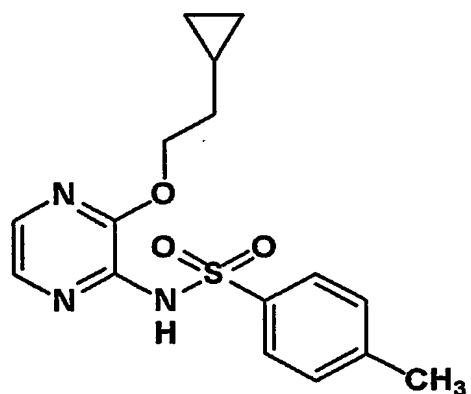
Massデータ : 741 (2M+Na)⁺, 360 (M+H)⁺。

【0567】

実施例 15 (16)

2 - (2 - シクロプロピルエチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 377】



HPLC保持時間 (分) : 3.91 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

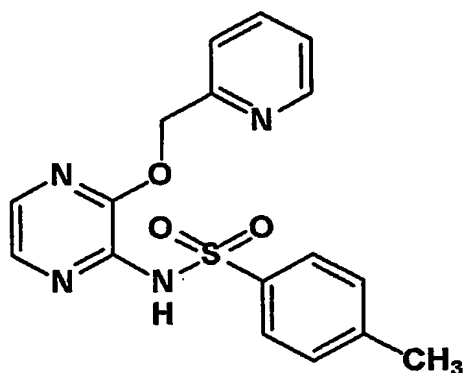
Massデータ : 689 (2M+Na)⁺, 334 (M+H)⁺。

【0568】

実施例 15 (17)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化378】



HPLC保持時間(分) : 3.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

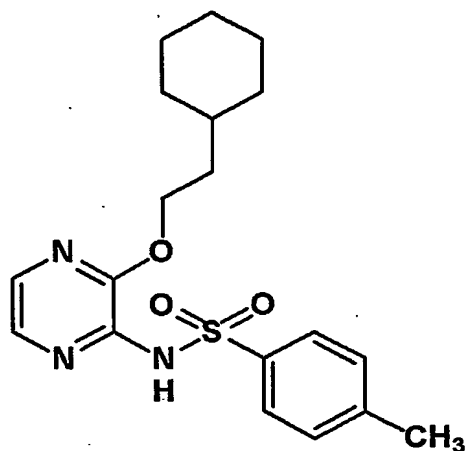
Massデータ : 735 (2M+Na)⁺, 357 (M+H)⁺。

【0569】

実施例15(18)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化379】



HPLC保持時間(分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

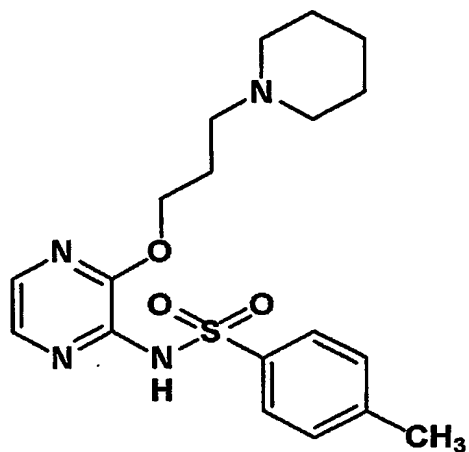
Massデータ : 773 (2M+Na)⁺, 376 (M+H)⁺。

【0570】

実施例15(19)

2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化380】



HPLC保持時間(分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

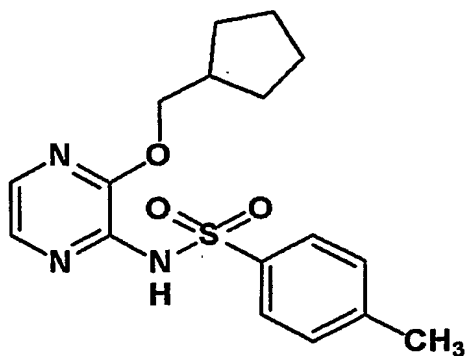
Massデータ : 391 (M+H)⁺。

【0571】

実施例15(20)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化381】



HPLC保持時間(分) : 4.07 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

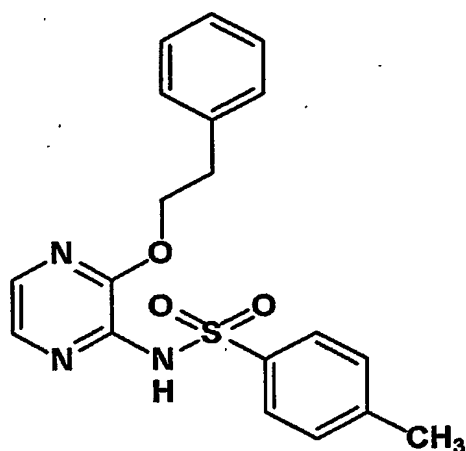
Massデータ : 717 (2M+Na)⁺, 348 (M+H)⁺。

【 0 5 7 2 】

実施例 1 5 (2 1)

2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミ
ノ) ピラジン

【 化 3 8 2 】



HPLC保持時間 (分) : 3.96 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

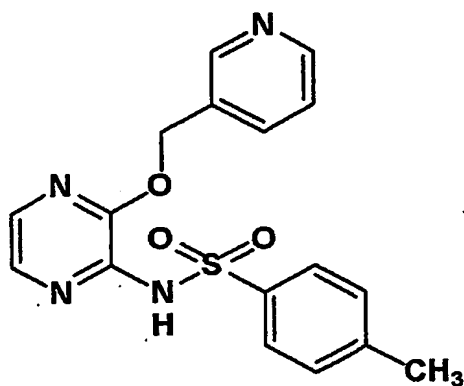
Massデータ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

【 0 5 7 3 】

実施例 1 5 (2 2)

2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスル
ホニルアミノ) ピラジン

【化 383】



HPLC保持時間 (分) : 3.15 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

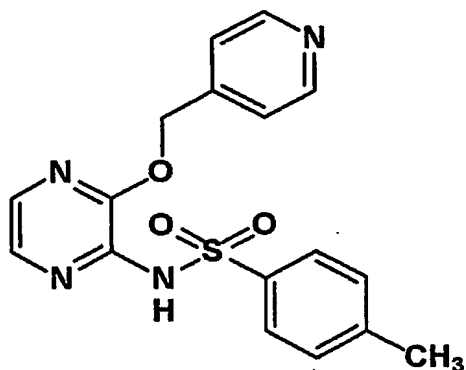
Massデータ : 713 (2M+H)⁺, 357 (M+H)⁺。

【0574】

実施例 15 (23)

2-((4-pyridyl)methoxy)-3-((4-methylphenyl)sulfonyl)pyrazine

【化 384】



HPLC保持時間 (分) : 3.14 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 713 (2M+H)⁺, 357 (M+H)⁺。

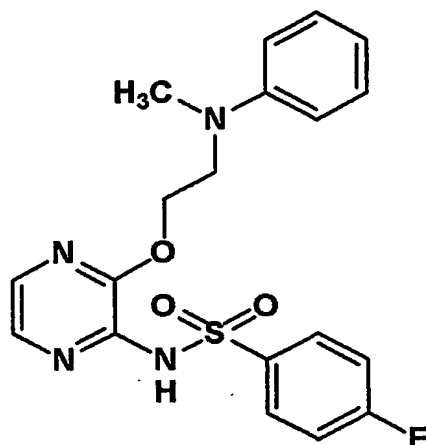
【0575】

実施例 15 (24)

2-((2-(N-methyl-N-phenylamino)ethyl)methoxy)-3-((4-methylphenyl)sulfonyl)pyrazine

ルオロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化385】



HPLC保持時間(分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

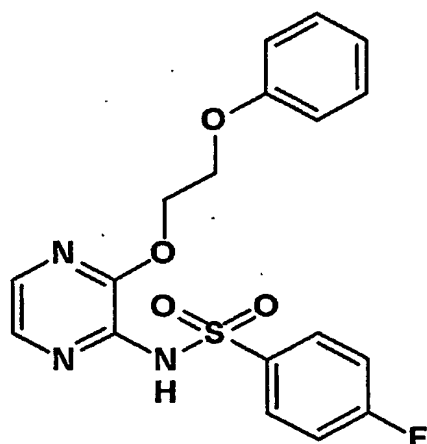
Massデータ : 403 (M+H)⁺。

【0576】

実施例15(25)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化386】



HPLC保持時間(分) : 3.99 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

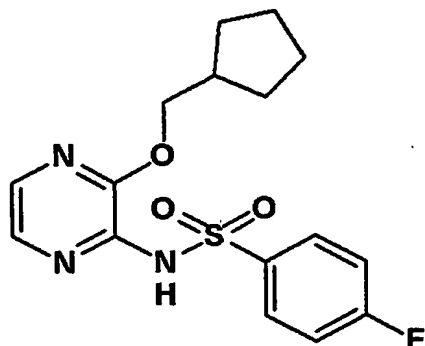
Massデータ : 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺。

【0577】

実施例 15 (26)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル
アミノ)ピラジン

【化387】



HPLC保持時間(分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

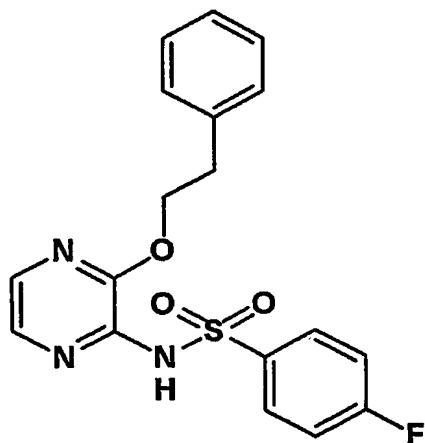
Massデータ : 725 (2M+Na)⁺, 352 (M+H)⁺, 270.

【0578】

実施例 15 (27)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルア
ミノ)ピラジン

【化388】



HPLC保持時間(分) : 4.06 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

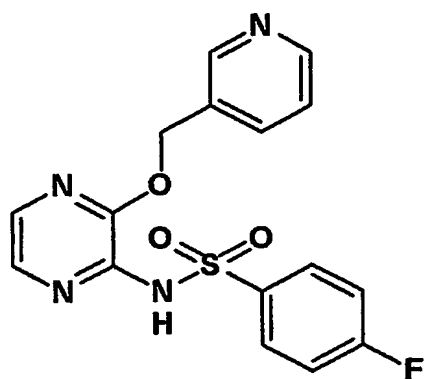
Massデータ : 769 (2M+Na)⁺, 374 (M+H)⁺。

【0579】

実施例 15 (28)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化389】



HPLC保持時間(分) : 3.19 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

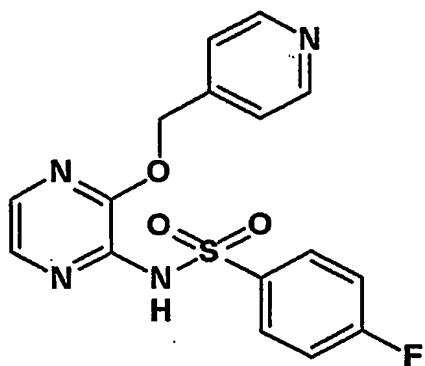
Massデータ : 361 (M+H)⁺。

【0580】

実施例 15 (29)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化390】



HPLC保持時間(分) : 3.19 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

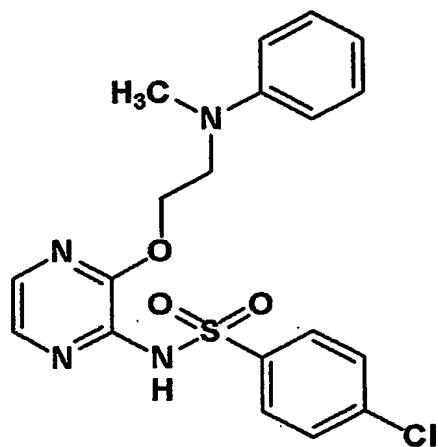
Massデータ : 361 (M+H)⁺。

【0581】

実施例 15 (30)

2 - (2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4 - クロロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 391】



HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

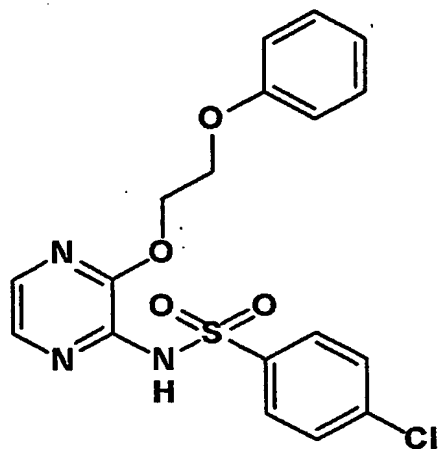
Massデータ : 419 (M+H)⁺。

【0582】

実施例 15 (31)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - クロロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 392】



HPLC保持時間 (分) : 4.12 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

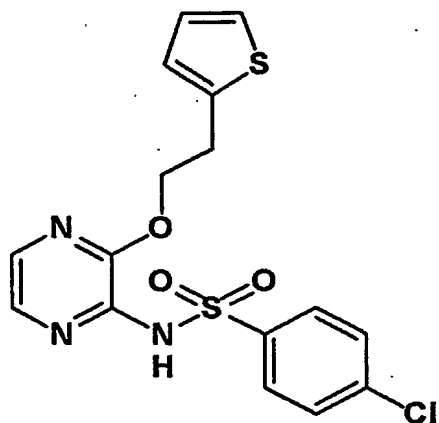
Massデータ : 406 (M+H)⁺。

【0583】

実施例 15 (32)

2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-クロロフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

【化 393】



HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

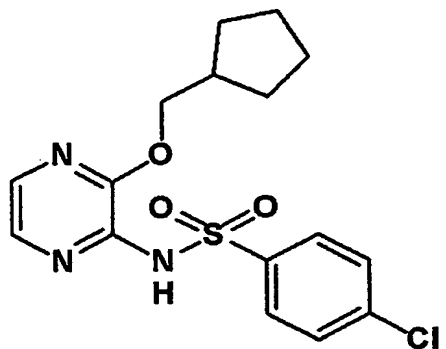
Massデータ : 396 (M+H)⁺。

【0584】

実施例 15 (33)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 394】



HPLC保持時間(分) : 4.30 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

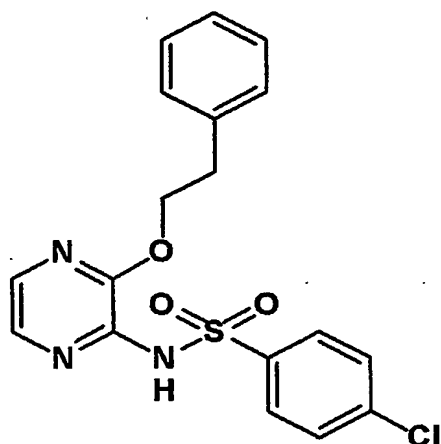
Massデータ : 757 (2M+Na)⁺, 368 (M+H)⁺.

【0585】

実施例 15 (34)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 395】



HPLC保持時間(分) : 4.19 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

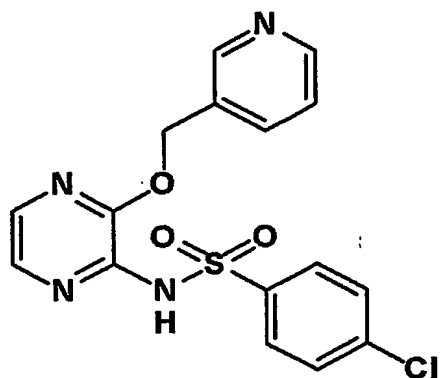
Massデータ : 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺.

【0586】

実施例 15 (35)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化396】



HPLC保持時間(分) : 3.30 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

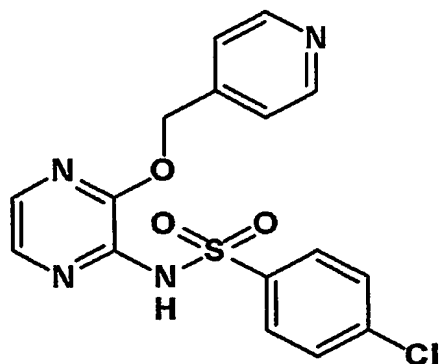
Massデータ : 753 (2M+H)⁺, 377 (M+H)⁺.

【0587】

実施例 15 (36)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化397】



HPLC保持時間(分) : 3.30 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

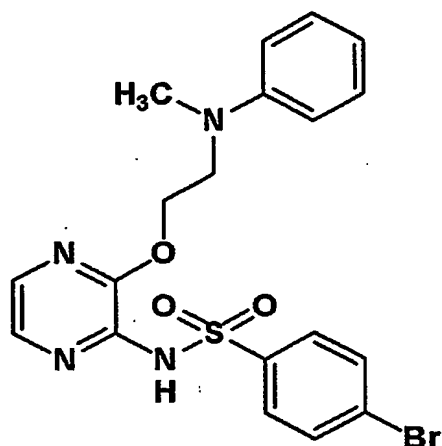
Massデータ : 377 (M+H)⁺。

【0588】

実施例 15 (37)

2 - (2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 398】



HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

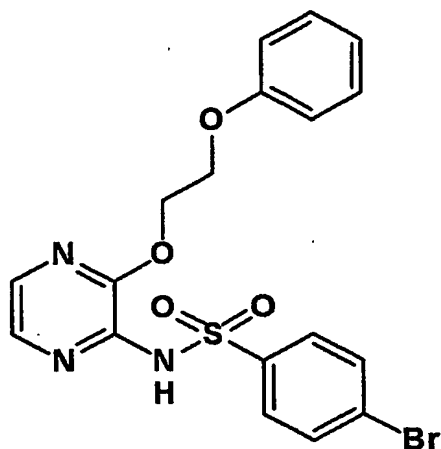
Massデータ : 463 (M+H)⁺。

【0589】

実施例 15 (38)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 399】



HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

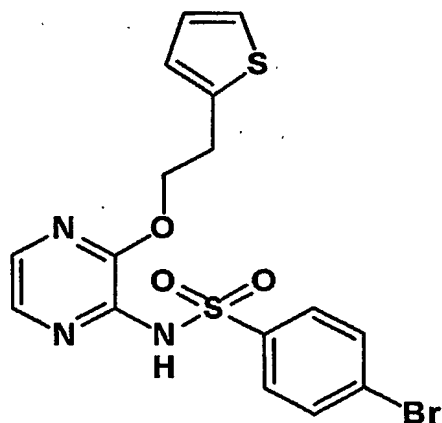
Massデータ : 450 (M+H)⁺。

【0590】

実施例 15 (39)

2 - (2 - (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3 - (4-ブロモフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化 400】



HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

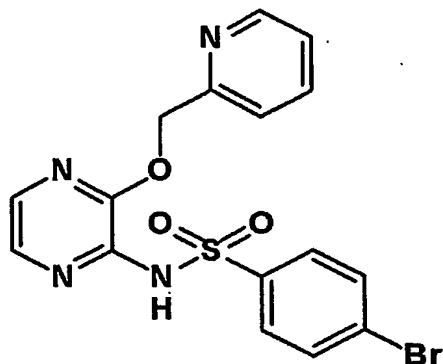
Massデータ : 440 (M+H)⁺。

【0591】

実施例 15 (40)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 401】



HPLC保持時間(分) : 3.37 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

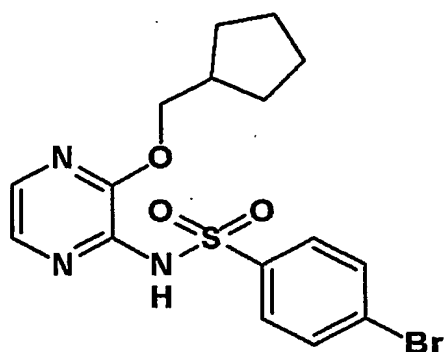
Massデータ : 421 (M+H)⁺。

【0592】

実施例 15 (41)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 402】



HPLC保持時間(分) : 4.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

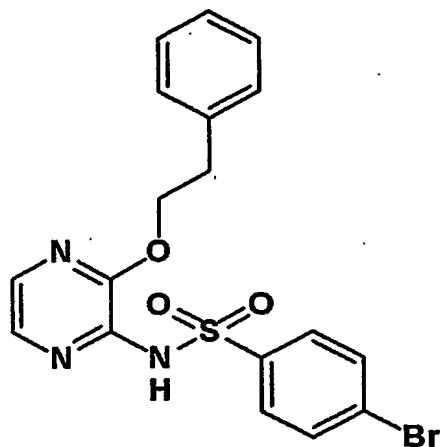
Massデータ : 843 (2M+Na)⁺, 410 (M+H)⁺。

【0593】

実施例 15 (42)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 403】



HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

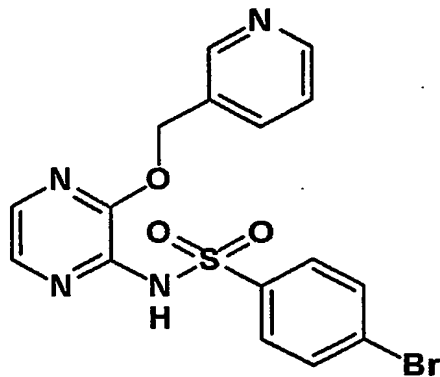
Massデータ : 434 (M+H)⁺.

【0594】

実施例 15 (43)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 404】



HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

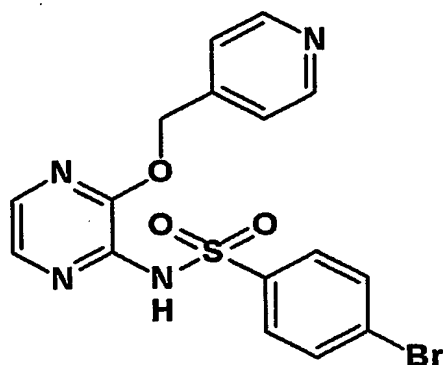
Massデータ : 421 (M+H)⁺.

【0595】

実施例 15 (44)

2 - ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-ブロモフェニルスル
ホニルアミノ) ピラジン

【化405】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

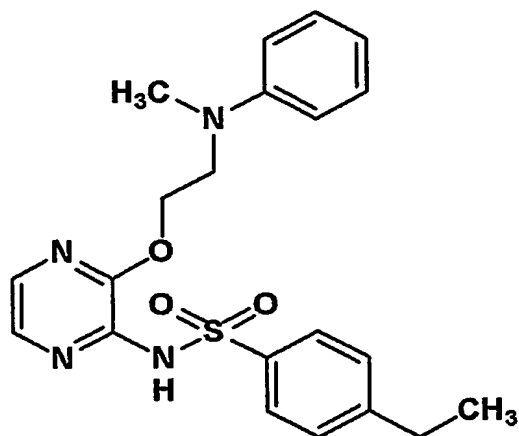
Massデータ : 421 (M+H)⁺.

【0596】

実施例 15 (45)

2 - (2 - (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4-エ
チルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化406】



HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

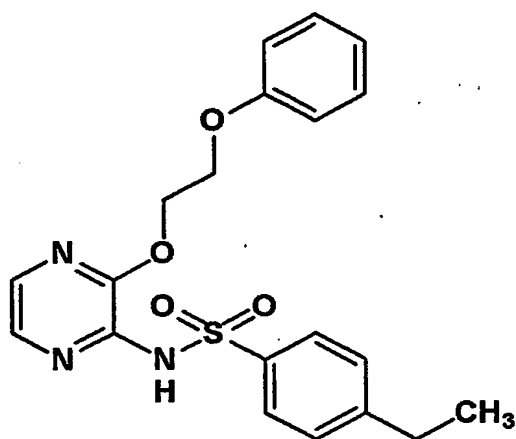
Massデータ : 413 (M+H)⁺.

【0597】

実施例 15 (46)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化407】



HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

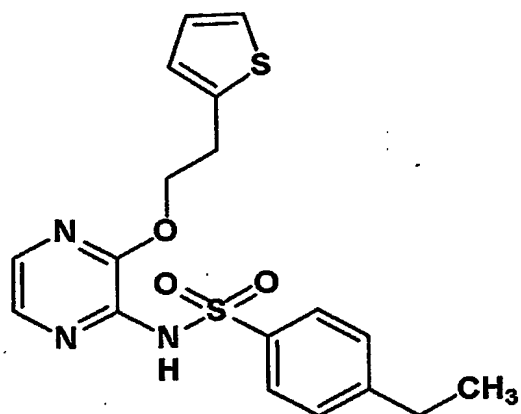
Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺.

【0598】

実施例 15 (47)

2 - (2 - (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 408】



HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

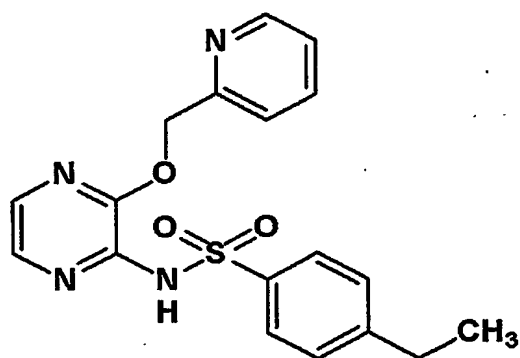
Massデータ : 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺。

【0599】

実施例 15 (48)

2 - ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 409】



HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

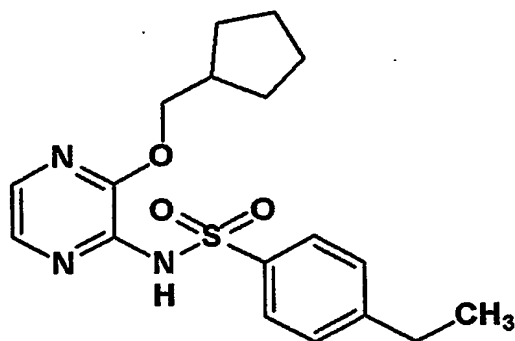
Massデータ : 763 (2M+Na)⁺, 371 (M+H)⁺。

【0600】

実施例 15 (49)

2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化410】



HPLC保持時間(分): 4.33;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

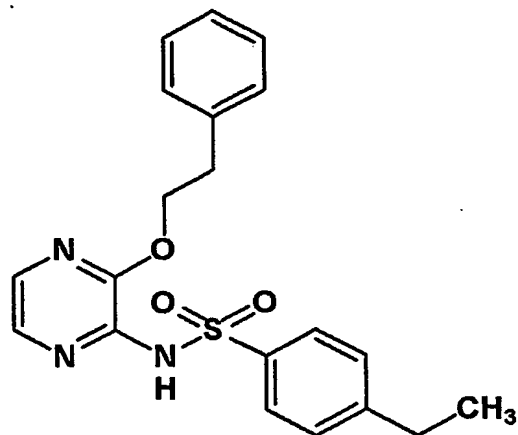
Massデータ: 745 (2M+Na)⁺, 362 (M+H)⁺, 280.

【0601】

実施例15(50)

2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化411】



HPLC保持時間(分): 4.21;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

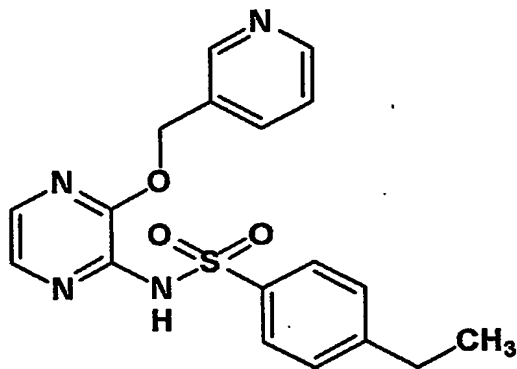
Massデータ: 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺.

【0602】

実施例 15 (51)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 1 2】



HPLC保持時間(分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

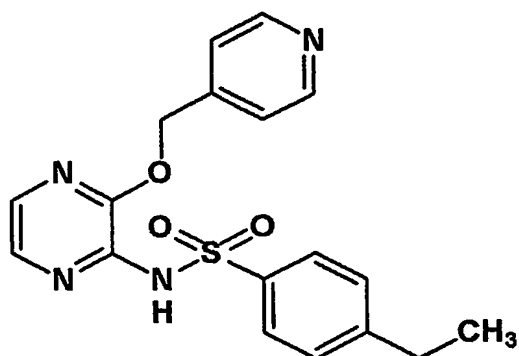
Massデータ : 741 (2M+H)⁺, 371 (M+H)⁺。

【0603】

実施例 15 (52)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 1 3】



HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

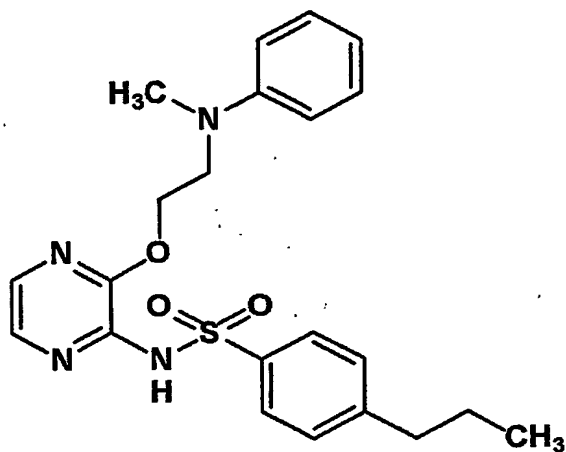
Massデータ : 763 (2M+Na)⁺, 371 (M+H)⁺。

【0604】

実施例 15 (53)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 1 4】



HPLC保持時間(分) : 3.77 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

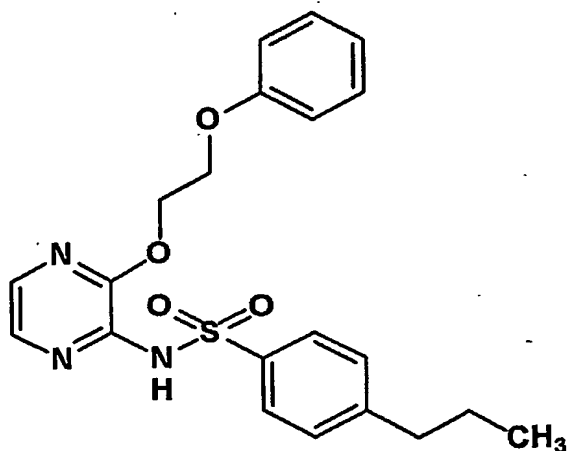
Massデータ : 875 (2M+Na)⁺, 427 (M+H)⁺。

【0605】

実施例 15 (54)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 1 5】



HPLC保持時間 (分) : 4.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

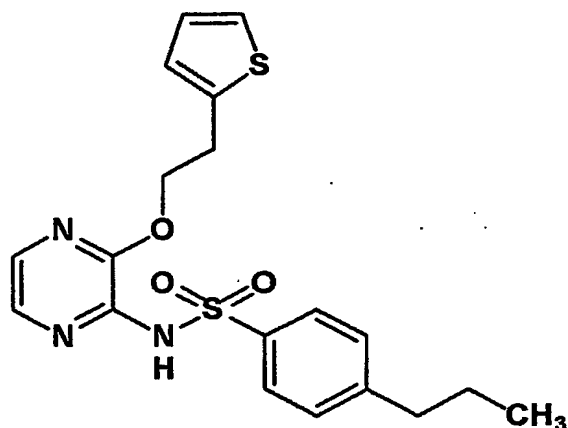
Massデータ : 849 (2M+Na)⁺, 414 (M+H)⁺。

【0606】

実施例 15 (55)

2 - (2 - (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - プロピルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 1 6】



HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

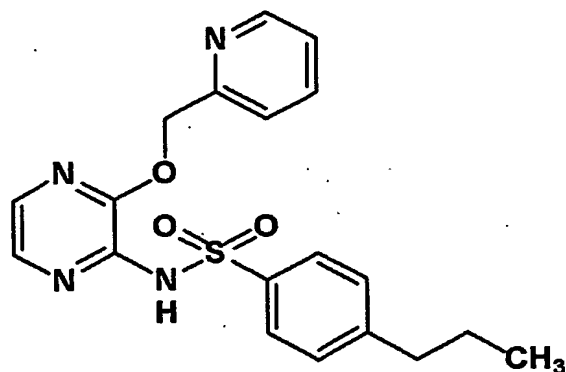
Massデータ : 829 (2M+Na)⁺, 404 (M+H)⁺。

【0607】

実施例 15 (56)

2 - ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - プロピルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 1 7】



HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

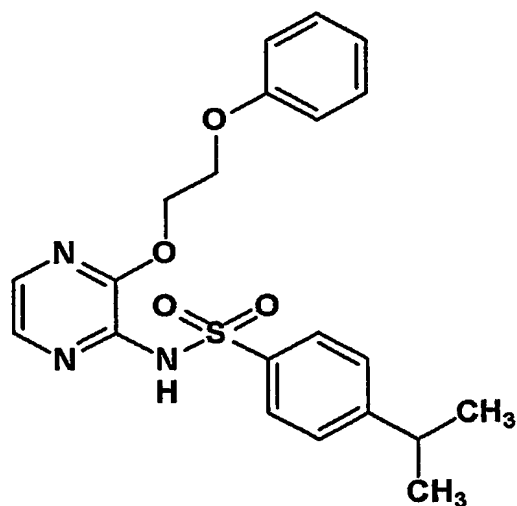
Massデータ : 791 (2M+Na)⁺, 385 (M+H)⁺。

【 0 6 0 8】

実施例 1 5 (5 7)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - (1 - メチルエチル) フェニ
ルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 1 8】



HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

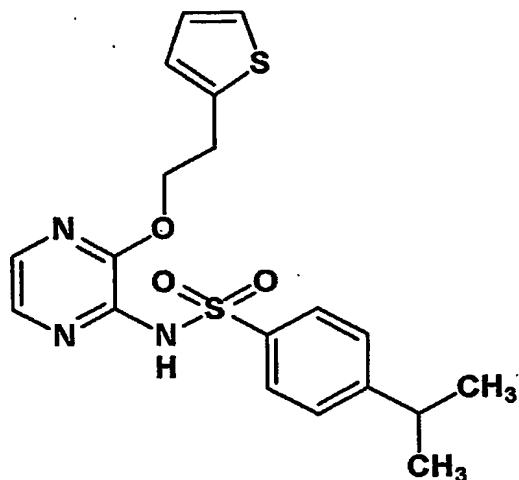
Massデータ : 849 (2M+Na)⁺, 414 (M+H)⁺。

【 0 6 0 9】

実施例 15 (58)

2-((2-(チオフエン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 419】



HPLC保持時間(分): 4.26;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

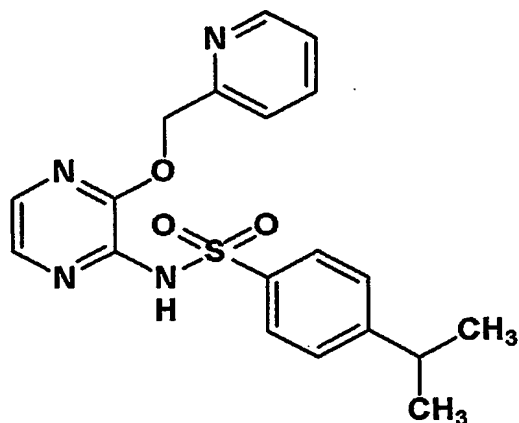
Massデータ: 829 (2M+Na)⁺, 404 (M+H)⁺.

【0610】

実施例 15 (59)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 420】



HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

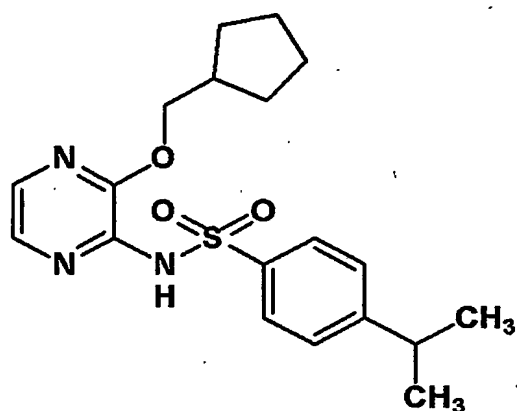
Massデータ : 791 (2M+Na)⁺, 385 (M+H)⁺。

【0611】

実施例 15 (60)

2 - (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (4 - (1 - メチルエチル) フェニ
ルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 2 1】



HPLC保持時間 (分) : 4.41 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

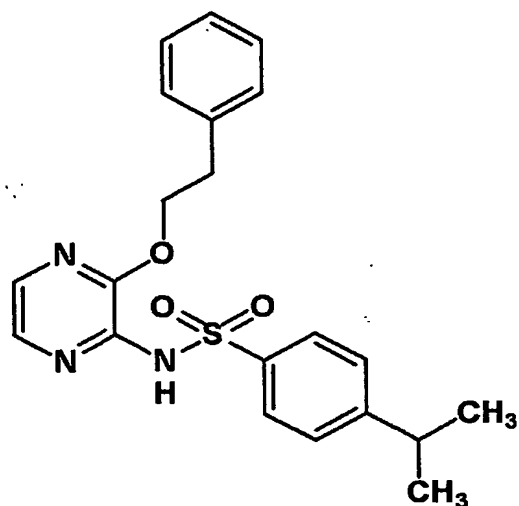
Massデータ : 773 (2M+Na)⁺, 376 (M+H)⁺。

【0612】

実施例 15 (61)

2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミ
ノ) ピラジン

【化 4 2 2】



HPLC保持時間 (分) : 4.30 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

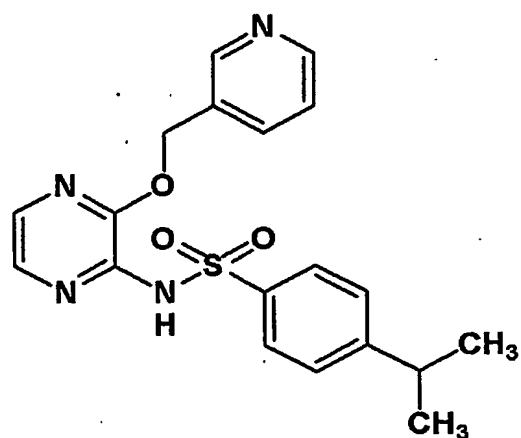
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0 6 1 3】

実施例 1 5 (6 2)

2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - (1 - メチルエチル)
フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 2 3】



HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

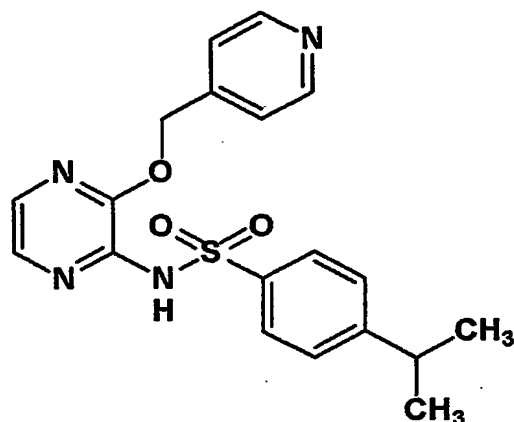
Massデータ : 769 (2M+H)⁺, 385 (M+H)⁺。

【0614】

実施例15(63)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化424】



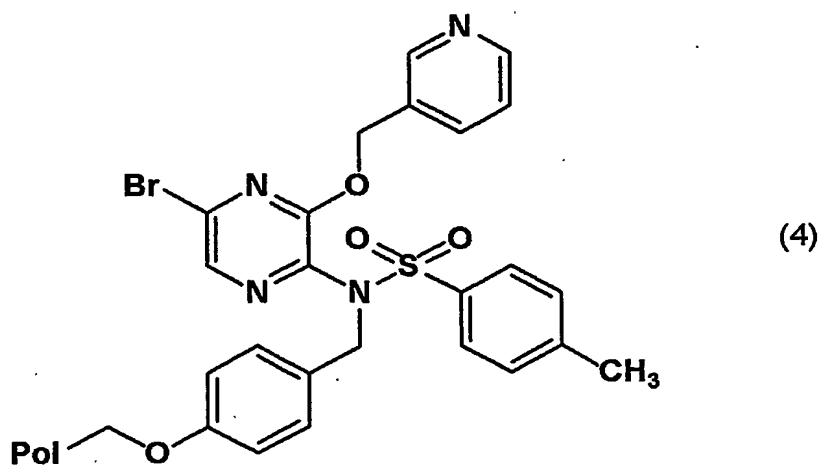
HPLC保持時間(分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 791 (2M+Na)⁺, 385 (M+H)⁺。

【0615】

参考例11



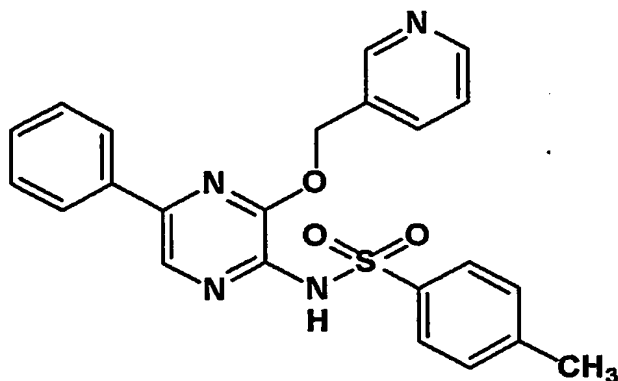
参考例7で製造した化合物の代わりに実施例1(1)で製造した化合物を用いて、参考例8と同様の操作をし、化合物(4)を得た。

【0616】

実施例 16

6-フェニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 2 5】



参考例 11 で製造した化合物 (4) (50mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (1ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、フェニルホウ酸 (28mg)、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (0.30ml)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (4.3mg) を順次室温で加えた。反応混合物を 90℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂を 1, 2-ジメトキシエタンと水混合液 (2ml) で 2 回、水 (2ml) で 2 回、1, 2-ジメトキシエタンと水混合液 (2ml) で 3 回、0.2N 塩酸とテトラヒドロフラン混合液 (1:2) (2ml) で 3 回、水とテトラヒドロフラン混合液 (1:2) (2ml) で 3 回、テトラヒドロフラン (2ml) で 3 回、1, 2-ジクロロエタン (2ml) で 3 回洗浄した後、実施例 14 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (11mg) を得た。

【0617】

TLC: Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 11.05 (brs, 1H), 8.82 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.54 (dd, J=3.9, 2.1Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (dd, J=3.9, 1.8Hz, 3H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 40 V) ;

Massデータ : 433 (M+H)⁺。

【0618】

実施例 16 (1) ~ 16 (60)

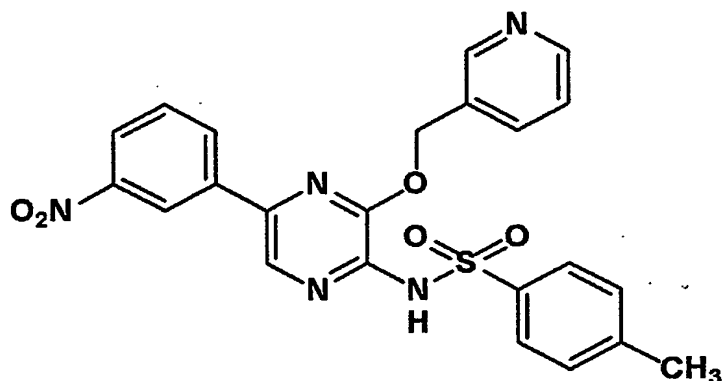
フェニルホウ酸の代わりに相当するホウ酸誘導体を用いて、実施例 16 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【0619】

実施例 16 (1)

6 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) -
3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 2 6】



HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

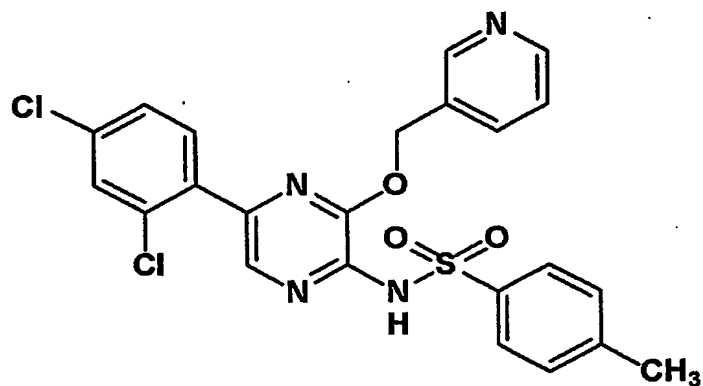
Massデータ : 955 (2M+H)⁺, 478 (M+H)⁺。

【0620】

実施例 16 (2)

6 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) -
3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 2 7】



HPLC保持時間 (分) : 3.71 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

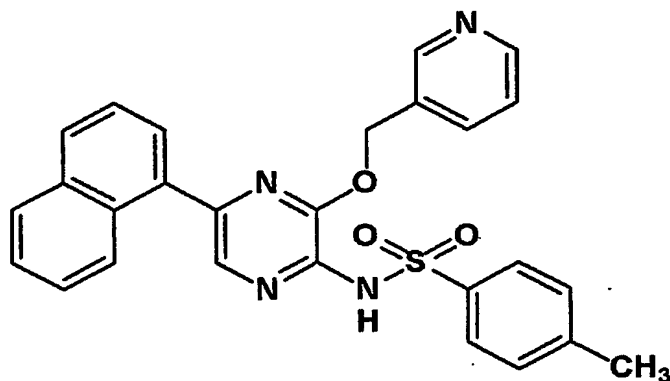
Massデータ : 501 (M+H)⁺。

【 0 6 2 1】

実施例 1 6 (3)

6 - (ナフタレン-1-イル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)
- 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 2 8】



HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 965 (2M+H)⁺, 483 (M+H)⁺。

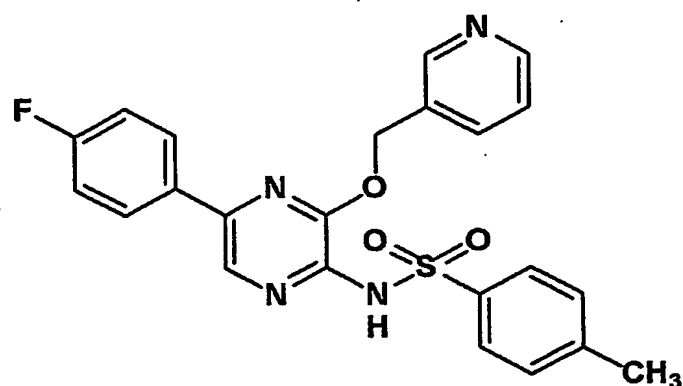
【 0 6 2 2】

実施例 1 6 (4)

6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)

－ 3 － （ 4 － メチルフェニルスルホニルアミノ ） ピラジン

【化 4 2 9】



HPLC保持時間（分）：3.53；

Mass条件：ESI（Pos., 20 V）；

Massデータ：901 (2M+H)⁺, 451 (M+H)⁺。

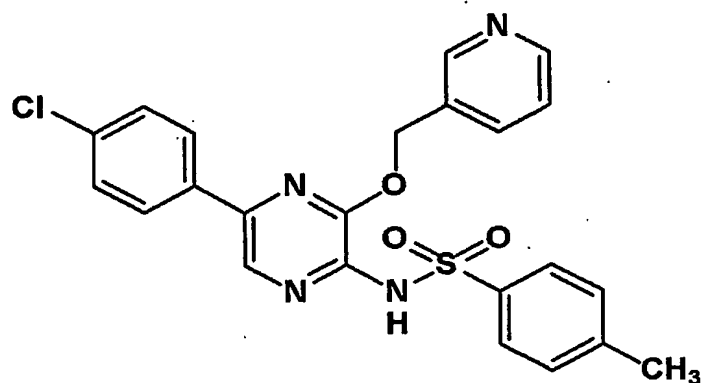
【0 6 2 3】

実施例 1 6 （ 5 ）

6 － （ 4 － クロロフェニル ） － 2 － （ （ ピリジン － 3 － イル ） メチルオキシ ） －

3 － （ 4 － メチルフェニルスルホニルアミノ ） ピラジン

【化 4 3 0】



HPLC保持時間（分）：3.62；

Mass条件：ESI（Pos., 20 V）；

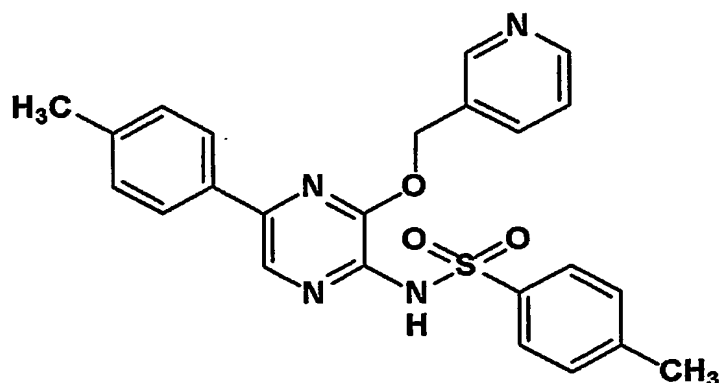
Massデータ：933 (2M+H)⁺, 467 (M+H)⁺。

【0 6 2 4】

実施例 1 6 （ 6 ）

6-(4-メチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化431】



HPLC保持時間(分) : 3.58 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

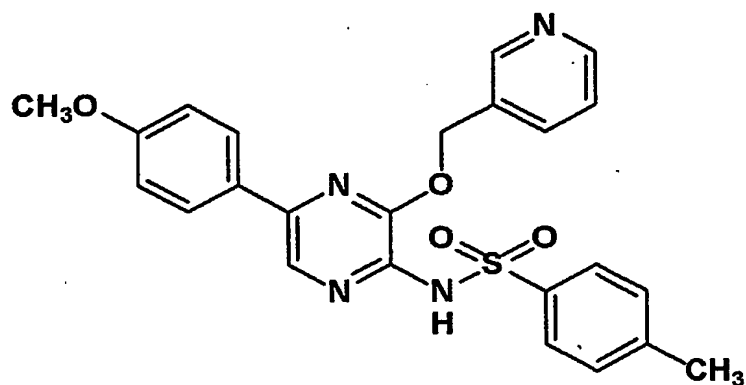
Massデータ : 893 (2M+H)⁺, 447 (M+H)⁺.

【0625】

実施例16(7)

6-(4-メトキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化432】



HPLC保持時間(分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

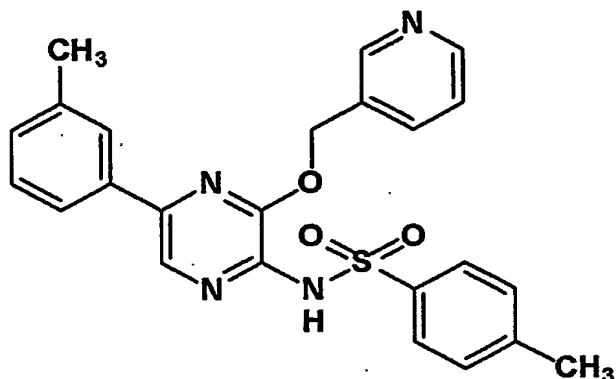
Massデータ : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺.

【0626】

実施例 16 (8)

6-(3-メチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 3 3】



HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

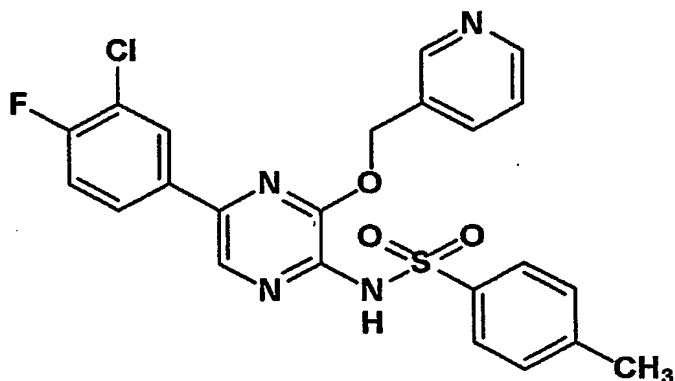
Massデータ : 893 (2M+H)⁺, 447 (M+H)⁺.

【 0 6 2 7 】

実施例 16 (9)

6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メ
チルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 3 4】



HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

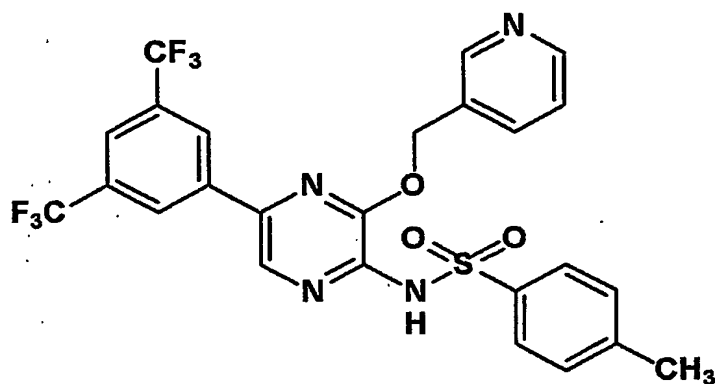
Massデータ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺.

【0628】

実施例 16 (10)

6-(3,5-ジトリフルオロメチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 435】



HPLC保持時間(分) : 3.80 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

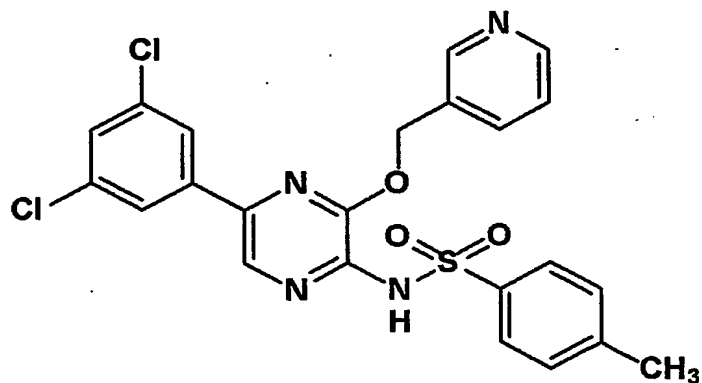
Massデータ : 569 (M+H)⁺.

【0629】

実施例 16 (11)

6-(3,5-ジクロロメチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 436】



HPLC保持時間(分) : 3.75 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

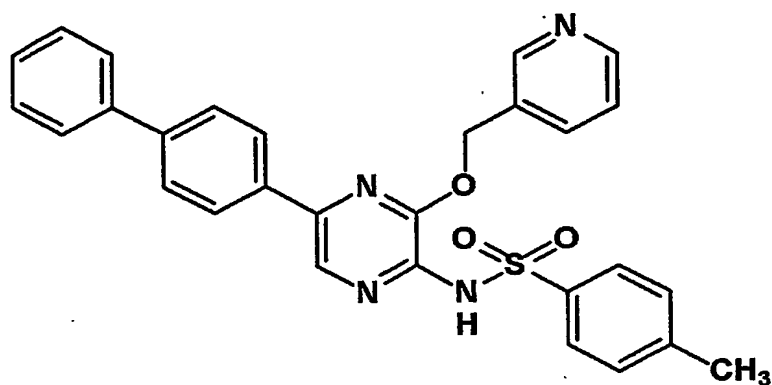
Massデータ : 501 (M+H)⁺。

【0630】

実施例 16 (12)

6-(4-フェニルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化437】



HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

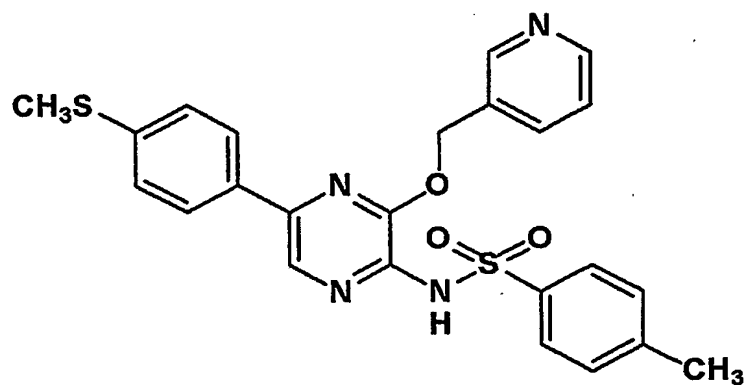
Massデータ : 509 (M+H)⁺。

【0631】

実施例 16 (13)

6-(4-メチルチオフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化438】



HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

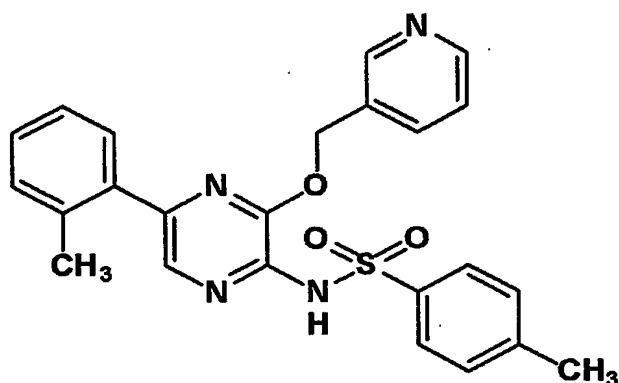
Massデータ : 957 (2M+H)⁺, 479 (M+H)⁺。

【0632】

実施例 16 (14)

6-(2-メチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化439】



HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

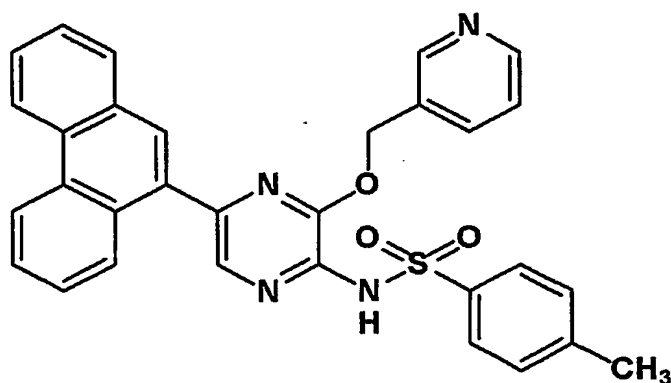
Massデータ : 893 (2M+H)⁺, 447 (M+H)⁺。

【0633】

実施例 16 (15)

6-(フェナントレン-9-イル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化440】



HPLC保持時間 (分) : 3.80 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

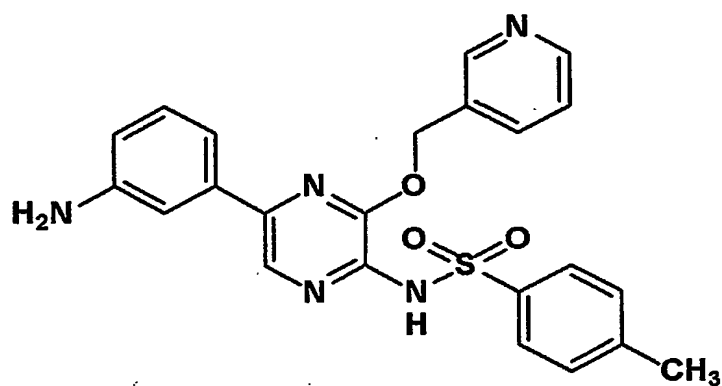
Massデータ : 533 (M+H)⁺。

【0634】

実施例 16 (16)

6 - (3 - アミノフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) -
3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 4 1】



HPLC保持時間 (分) : 3.09 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

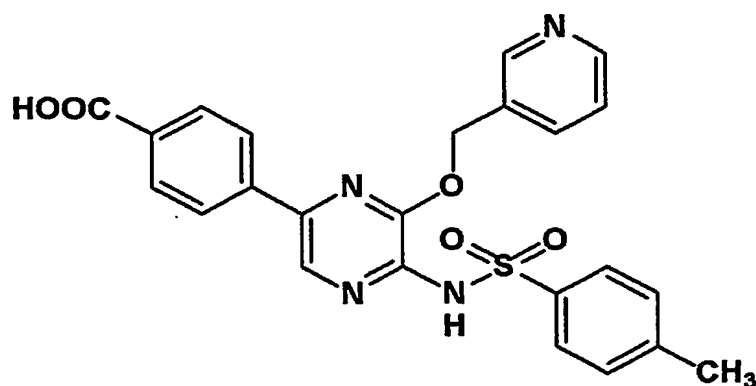
Massデータ : 895 (2M+H)⁺, 448 (M+H)⁺。

【0635】

実施例 16 (17)

6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ)
- 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 4 2】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

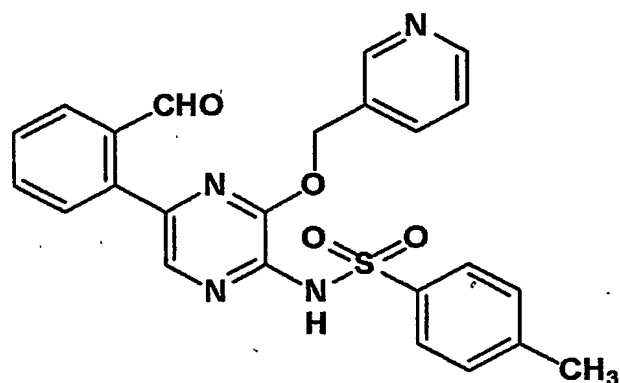
Massデータ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

【 0 6 3 6 】

実施例 1 6 (1 8)

6 - (2 - ホルミルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ)
- 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 4 3】



HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

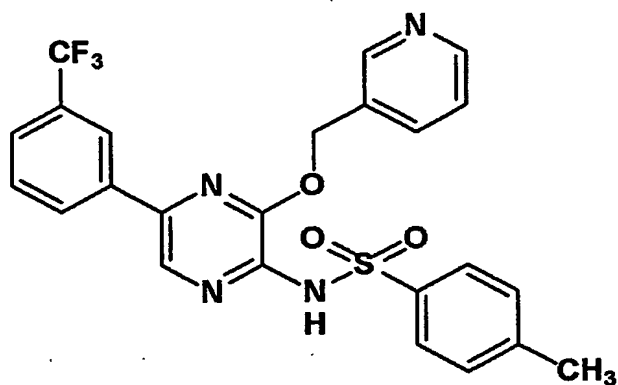
【 0 6 3 7 】

実施例 1 6 (1 9)

6 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチ

ルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 4 4】



HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

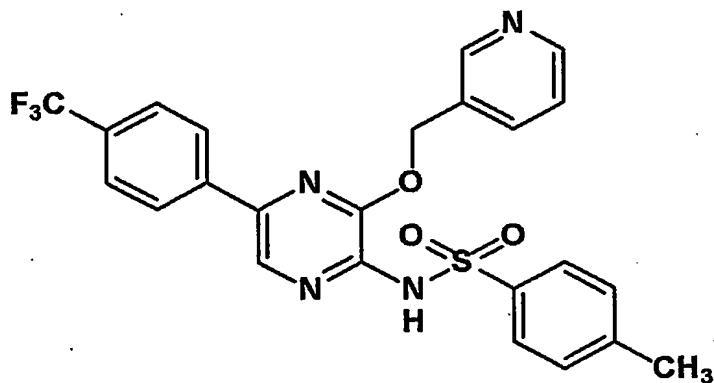
Massデータ : 501 (M+H)⁺。

【0 6 3 8】

実施例 1 6 (2 0)

6 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチル
ルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 4 5】



HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

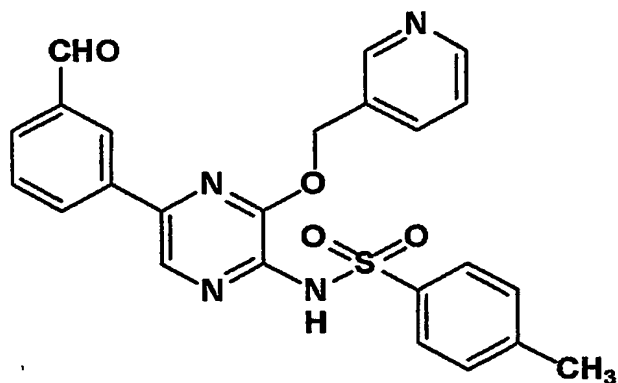
Massデータ : 501 (M+H)⁺。

【0 6 3 9】

実施例 1 6 (2 1)

6-(3-ホルミルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化446】



HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

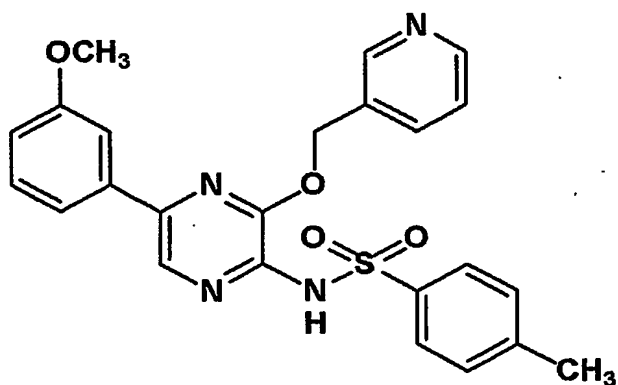
Massデータ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

【0640】

実施例16(22)

6-(3-メトキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化447】



HPLC保持時間(分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

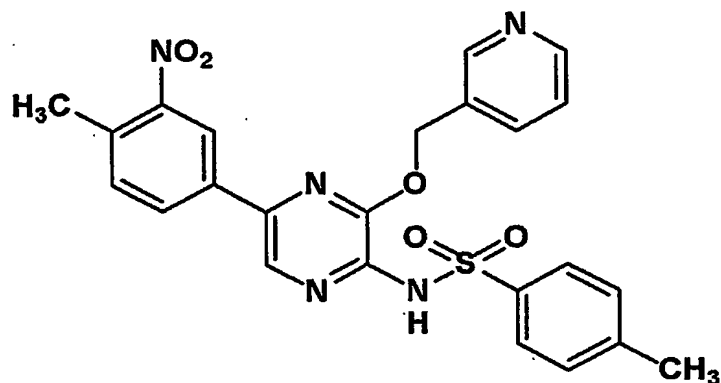
Massデータ : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺。

【0641】

実施例 16 (23)

6-(3-ニトロ-4-メチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 4 8】



HPLC保持時間(分) : 3.56 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

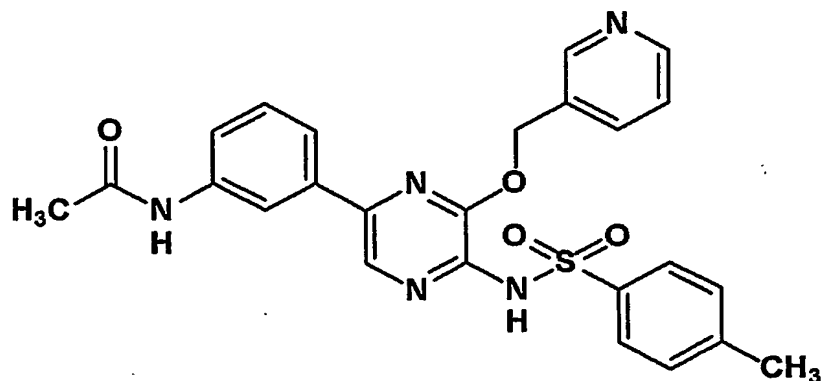
Massデータ : 983 (2M+H)⁺, 492 (M+H)⁺。

【0 6 4 2】

実施例 16 (24)

6-(3-アセチルアミノフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 4 9】



HPLC保持時間(分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

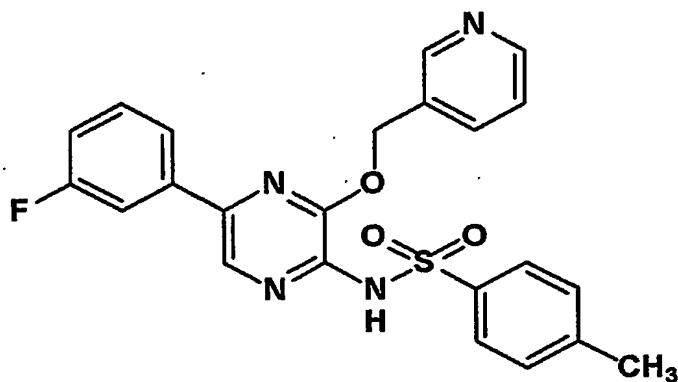
Massデータ : 979 (2M+H)⁺, 490 (M+H)⁺。

【0643】

実施例 16 (25)

6-(3-フルオロフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化450】



HPLC保持時間(分): 3.53;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

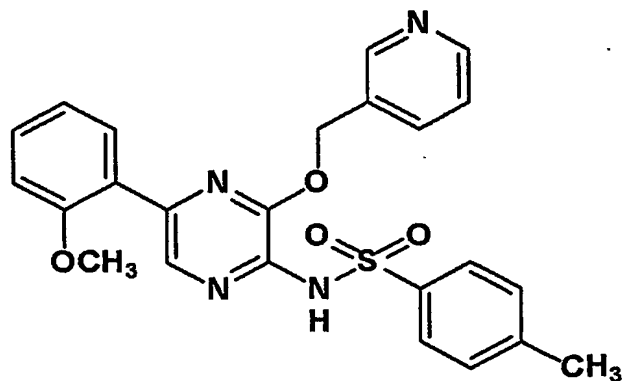
Massデータ: 901 (2M+H)⁺, 451 (M+H)⁺.

【0644】

実施例 16 (26)

6-(2-メトキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化451】



HPLC保持時間(分): 3.51;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

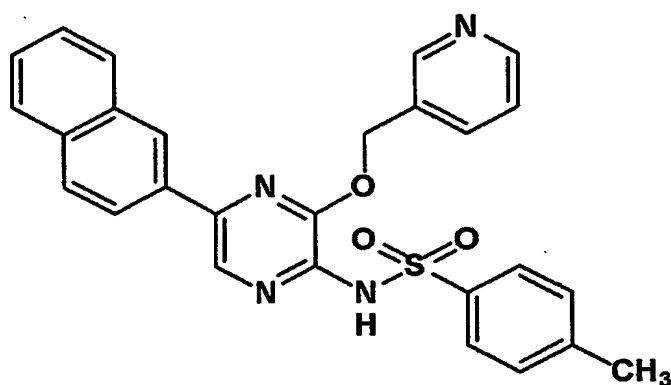
Massデータ : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺。

【0645】

実施例 16 (27)

6-(ナフタレン-2-イル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化452】



HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

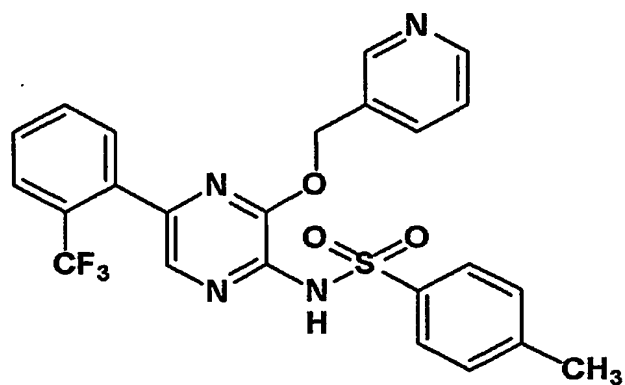
Massデータ : 965 (2M+H)⁺, 483 (M+H)⁺。

【0646】

実施例 16 (28)

6-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化453】



HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 501 (M+H)⁺。

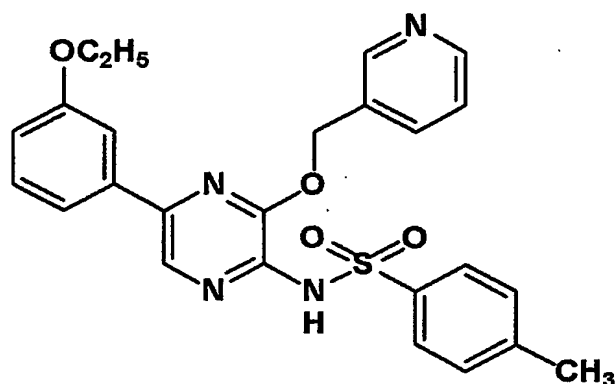
【0647】

実施例 16 (29)

6 - (3 - エトキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ)

- 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 5 4】



HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

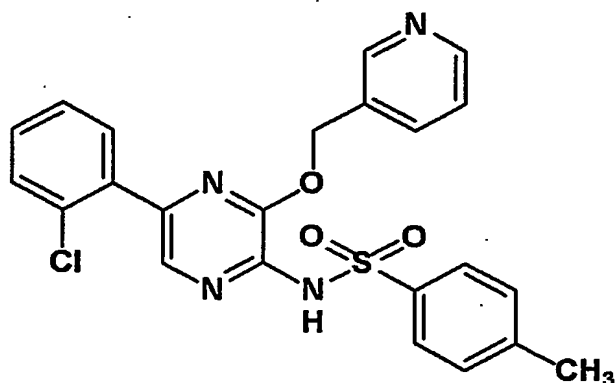
【0648】

実施例 16 (30)

6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) -

3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 5 5】



HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 933 (2M+H)⁺, 467 (M+H)⁺。

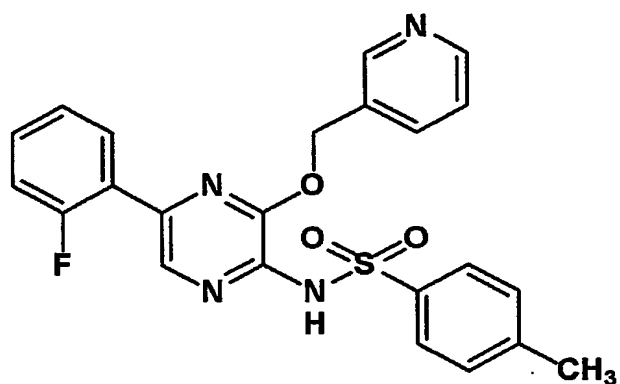
【0649】

実施例 16 (31)

6-(2-フルオロフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)

-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化456】



HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 901 (2M+H)⁺, 451 (M+H)⁺。

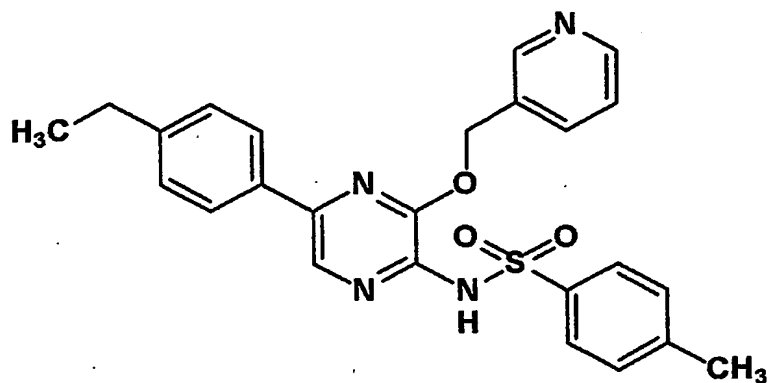
【0650】

実施例 16 (32)

6-(4-エチルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-

3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 5 7】



HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

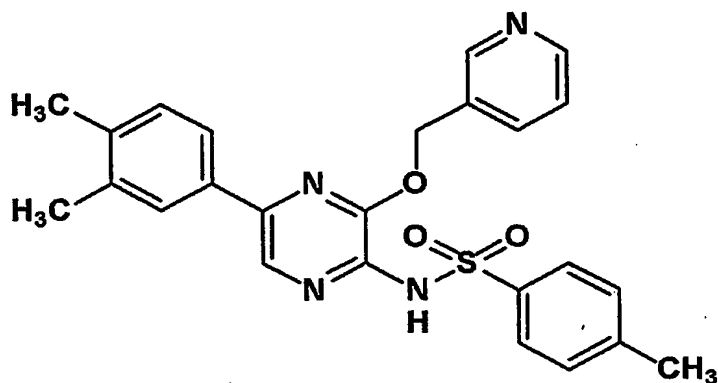
Massデータ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

【 0 6 5 1 】

実施例 1 6 (3 3)

6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 5 8】



HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

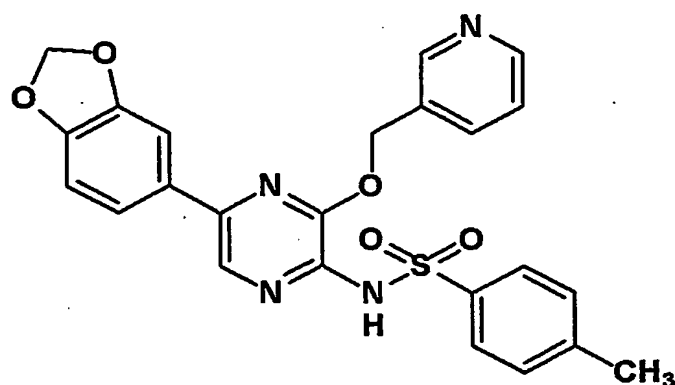
【 0 6 5 2 】

実施例 1 6 (3 4)

6 - (1 , 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル)

メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 5 9】



HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

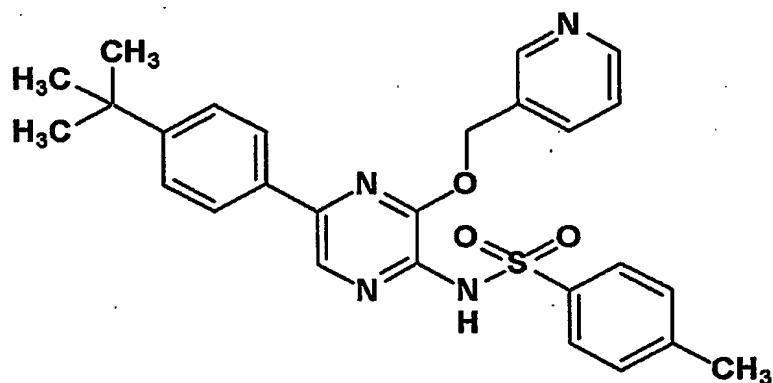
Massデータ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺.

【0 6 5 3】

実施例 1 6 (3 5)

6 - (4 - (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 4 6 0】



HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

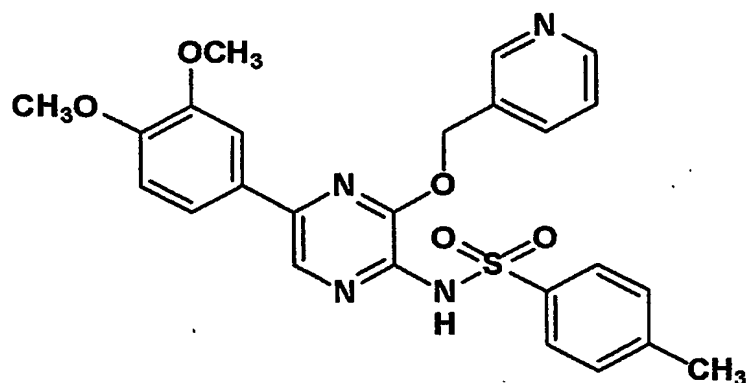
Massデータ : 977 (2M+H)⁺, 489 (M+H)⁺.

【0 6 5 4】

実施例 1 6 (3 6)

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 6 1】



HPLC保持時間(分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

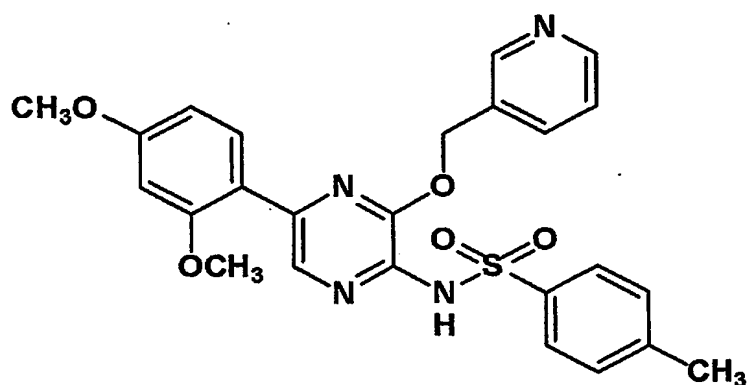
Massデータ : 985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺。

【0 6 5 5】

実施例 16 (37)

6-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 6 2】



HPLC保持時間(分) : 3.53 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

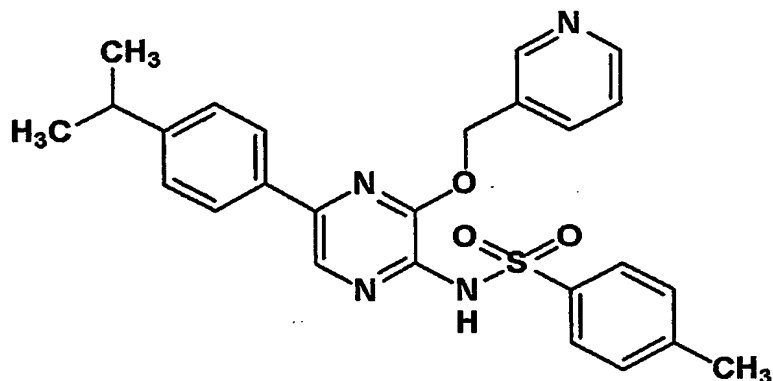
Massデータ : 985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺。

【0 6 5 6】

実施例 16 (38)

6-(4-(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 6 3】



HPLC保持時間(分) : 3.75 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

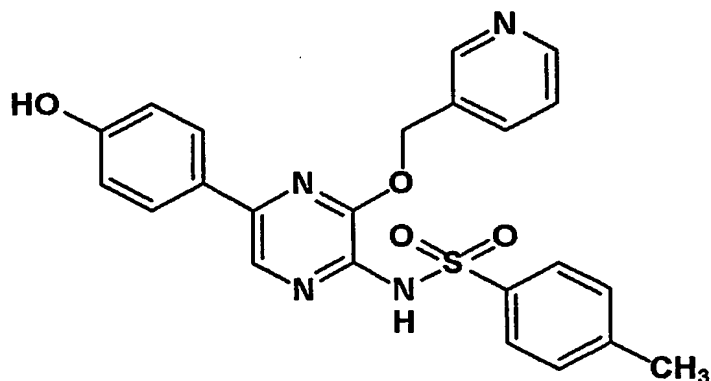
Massデータ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

【0 6 5 7】

実施例 16 (39)

6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 4 6 4】



HPLC保持時間(分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

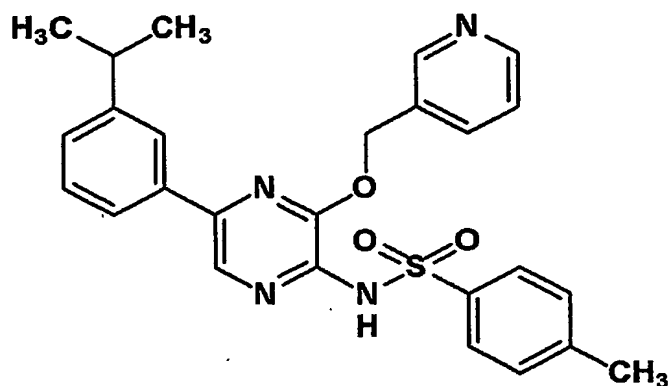
Massデータ : 897 (2M+H)⁺, 449 (M+H)⁺。

【0658】

実施例16(40)

6-(3-(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化465】



HPLC保持時間(分) : 3.73 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

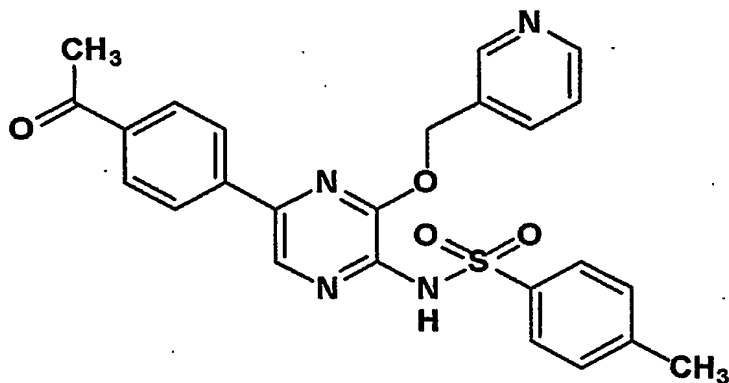
Massデータ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺.

【0659】

実施例16(41)

6-(4-メチルカルボニルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化466】



HPLC保持時間(分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

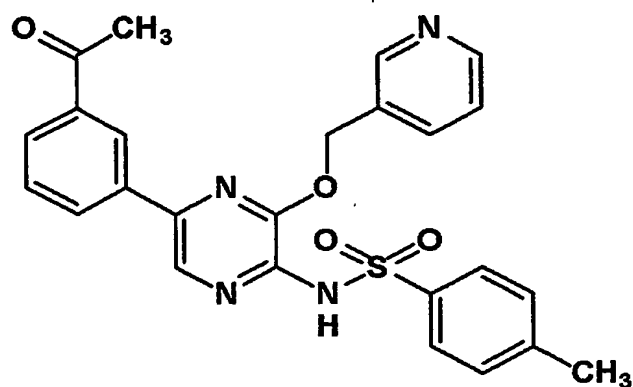
Massデータ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

【0660】

実施例 16 (42)

6-(3-メチルカルボニルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチル
オキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化467】



HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

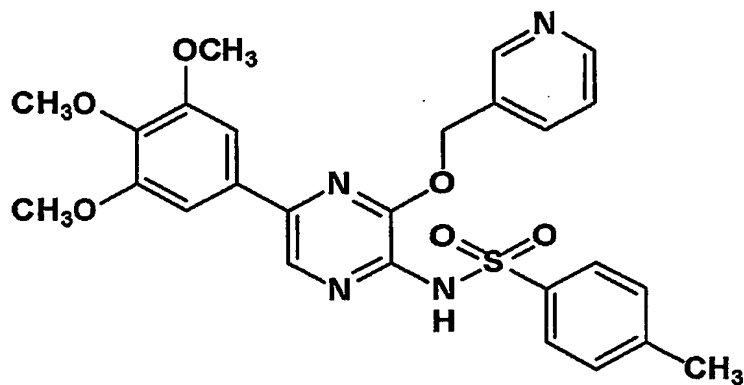
Massデータ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

【0661】

実施例 16 (43)

6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メ
チルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化468】



HPLC保持時間 (分) : 3.45 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

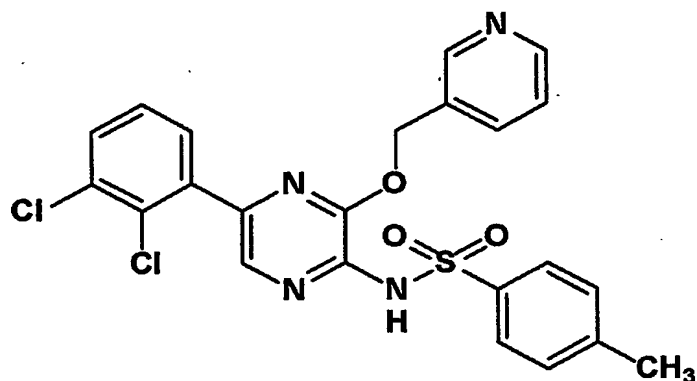
Massデータ : 523 (M+H)⁺。

【0662】

実施例 16 (44)

6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化469】



HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

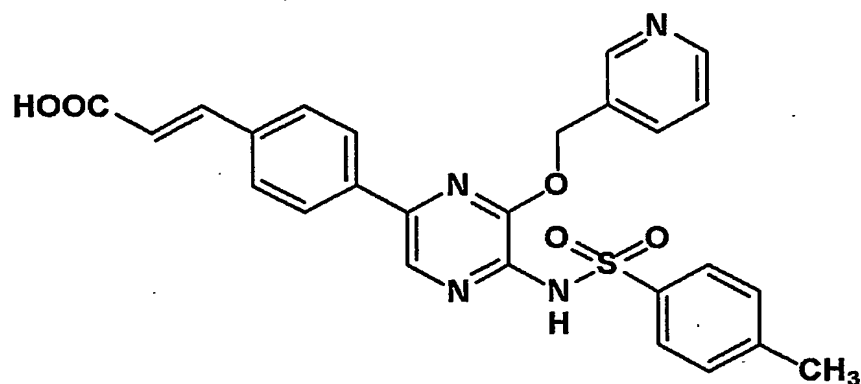
Massデータ : 501 (M+H)⁺。

【0663】

実施例 16 (45)

6-(4-(2-カルボキシエテニル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化470】



HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

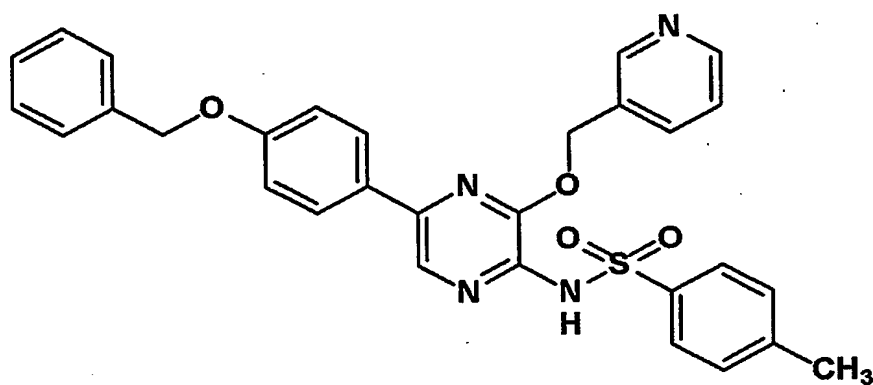
Massデータ : 503 (M+H)⁺。

【0664】

実施例 16 (46)

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 471】



HPLC保持時間 (分) : 3.78 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

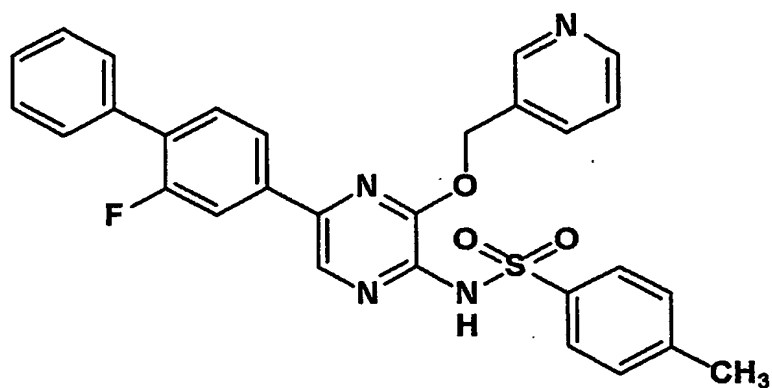
Massデータ : 539 (M+H)⁺。

【0665】

実施例 16 (47)

6 - (4 - フェニル - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 472】



HPLC保持時間 (分) : 3.80 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

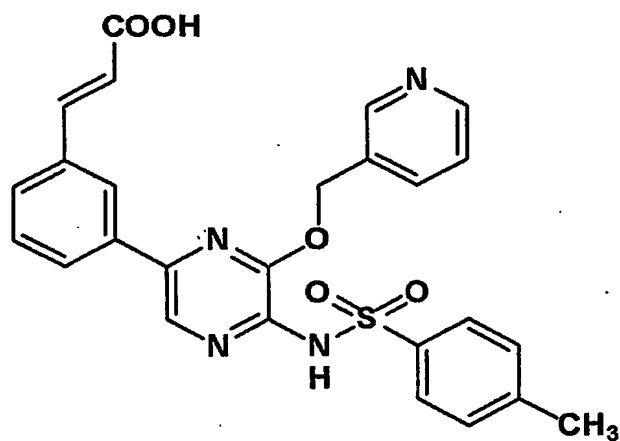
Massデータ : 527 (M+H)⁺。

【 0 6 6 6 】

実施例 16 (48)

6 - (3 - (2 - カルボキシエテニル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イ
ル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 473】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

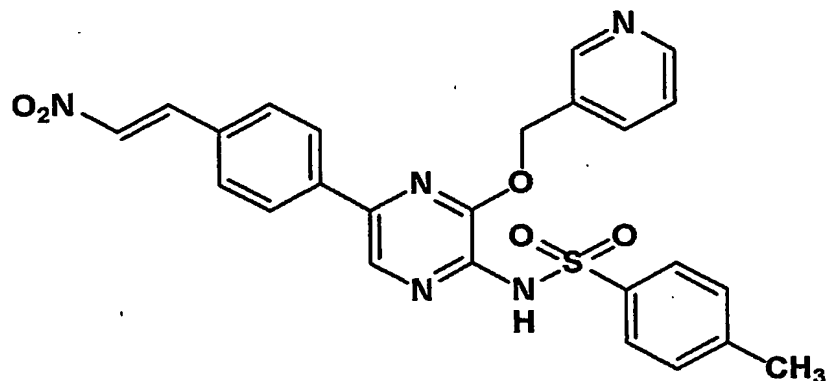
Massデータ : 503 (M+H)⁺。

【 0 6 6 7 】

実施例 16 (49)

6-(4-(2-ニトロエテニル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化474】



HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

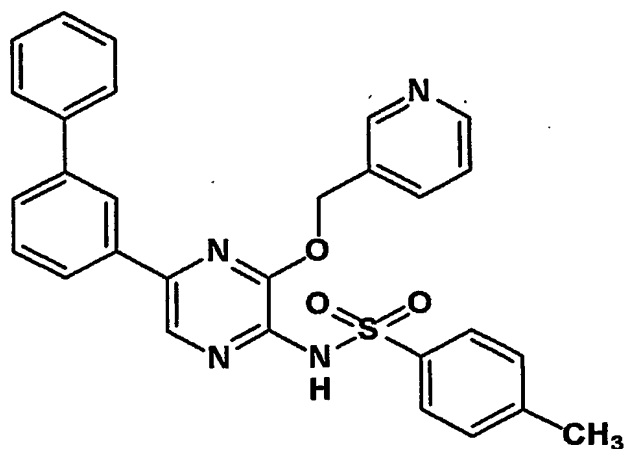
Massデータ : 504 (M+H)⁺。

【0668】

実施例16(50)

6-(3-フェニルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化475】



HPLC保持時間(分) : 3.77 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

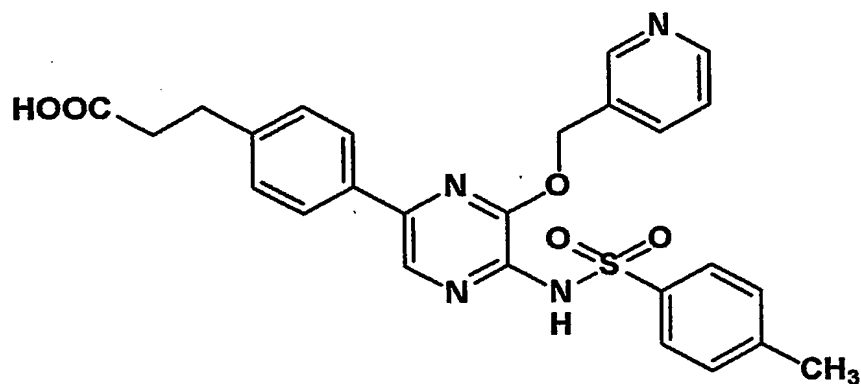
Massデータ : 509 (M+H)⁺。

【0669】

実施例16(51)

6-(4-(2-カルボキシエチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化476】



HPLC保持時間(分): 3.38;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

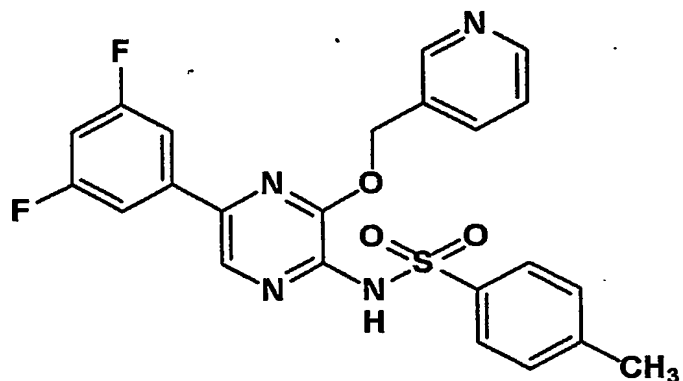
Massデータ: 505 (M+H)⁺.

【0670】

実施例16(52)

6-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化477】



HPLC保持時間(分): 3.58;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

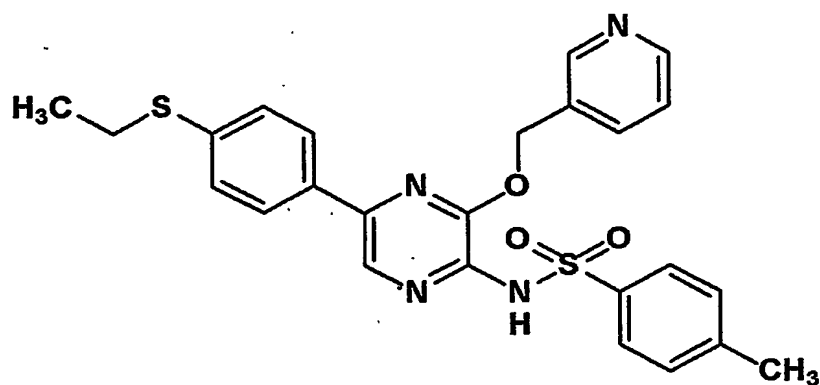
Massデータ : 937 (2M+H)⁺, 469 (M+H)⁺。

【0671】

実施例 16 (53)

6-(4-エチルチオフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化478】



HPLC保持時間(分) : 3.67 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

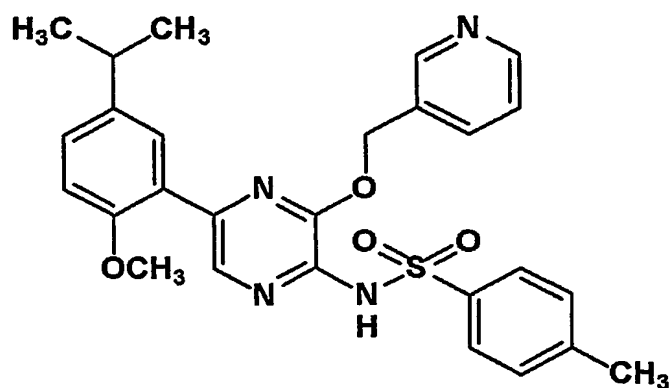
Massデータ : 985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺。

【0672】

実施例 16 (54)

6-(2-メトキシ-5-(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化479】



HPLC保持時間 (分) : 3.73 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

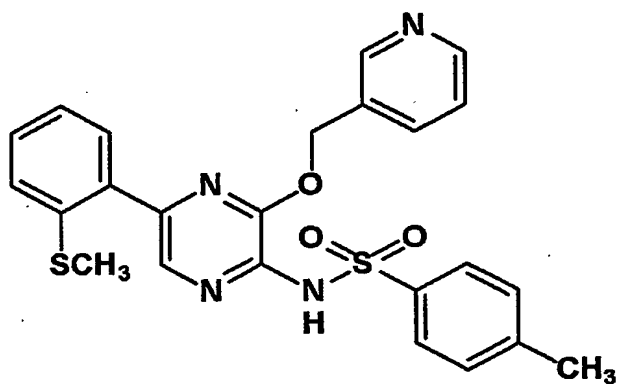
Massデータ : 505 (M+H)⁺。

【0673】

実施例 16 (55)

6-(2-メチルチオフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化480】



HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

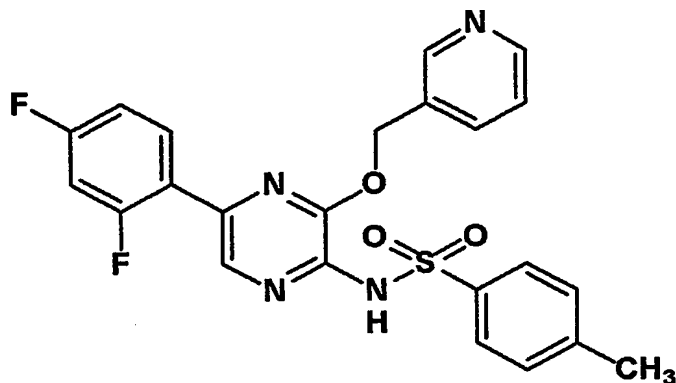
Massデータ : 957 (2M+H)⁺, 479 (M+H)⁺。

【0674】

実施例 16 (56)

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 481】



HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

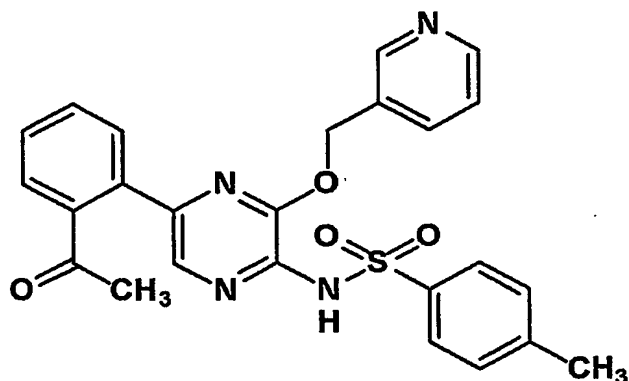
Massデータ : 937 (2M+H)⁺, 469 (M+H)⁺。

【0675】

実施例 16 (57)

6-(2-メチルカルボニルフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 482】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

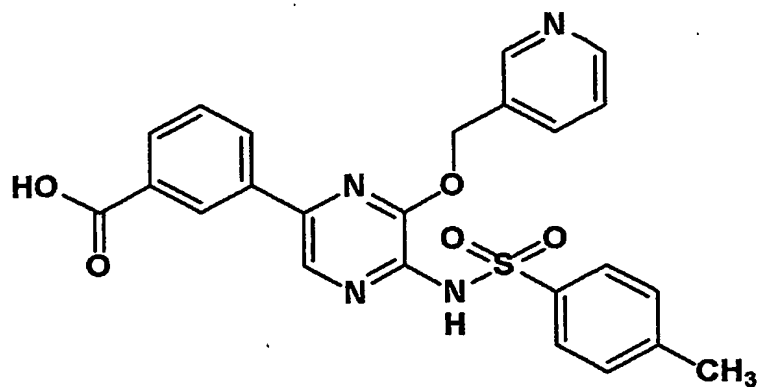
【0676】

実施例 16 (58)

6-(3-カルボキシフェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)

) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 483】



HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

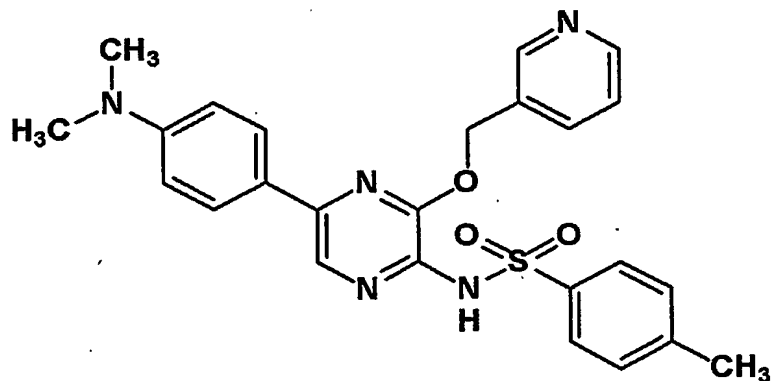
Massデータ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

【0677】

実施例 16 (59)

6 - (4-ジメチルアミノフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 484】



HPLC保持時間 (分) : 3.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

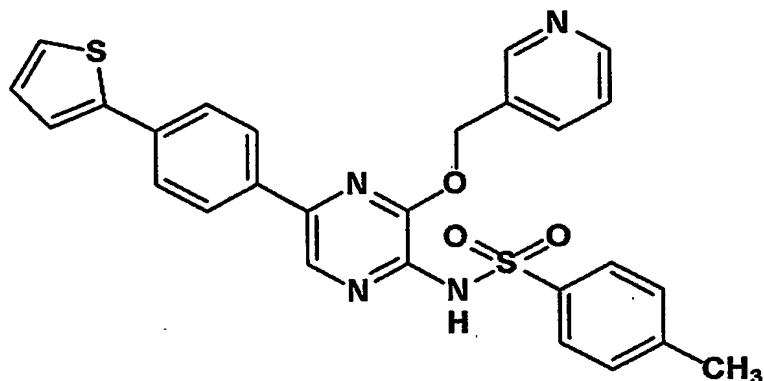
Massデータ : 951 (2M+H)⁺, 476 (M+H)⁺。

【0678】

実施例 16 (60)

6-(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 485】



HPLC保持時間(分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

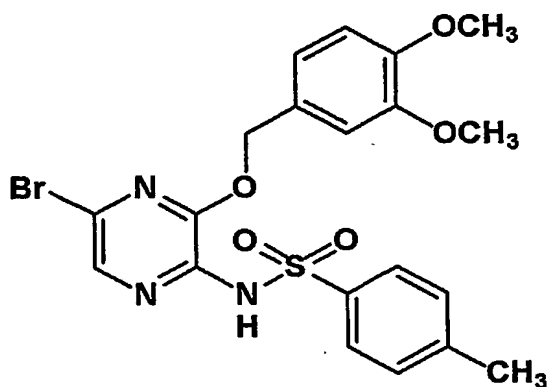
Massデータ : 871 (2M+H)⁺, 439 (M+H)⁺.

【0679】

実施例 17

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 486】



60%水素化ナトリウム(12mg)を1,4-ジオキサン(1.0ml)に懸濁し、3,4-ジメトキシベンジルアルコール(25mg)の1,4-ジオキサン溶液(1ml)を室温で滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。参考例1で製造した化合物(41mg)の1,4-ジオキサン溶液(1ml)を室温で反応

混合物に加えた。反応混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル（5 ml）で洗浄した後、1 N 塩酸（1 ml）を加えた。クロロホルム（3 ml）で2回抽出した。抽出物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（26 mg）を得た。

【0680】

TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.06 (br, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 494 (M+H)⁺。

【0681】

実施例 17 (1) ~ 17 (63)

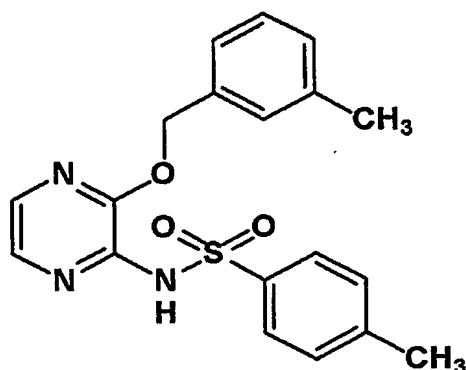
3, 4-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 17 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

【0682】

実施例 17 (1)

2-((3-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 487】



HPLC保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

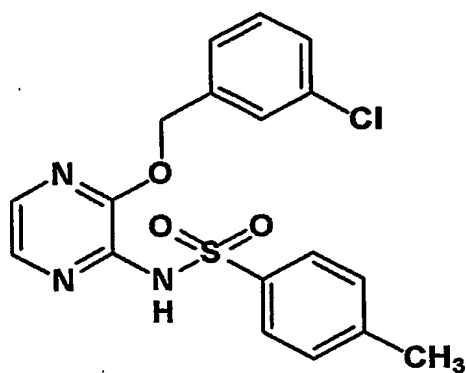
Massデータ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺.

【0683】

実施例 17 (2)

2 - ((3 - クロロフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスル
ホニルアミノ) ピラジン

【化 488】



HPLC保持時間 (分) : 4.09 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

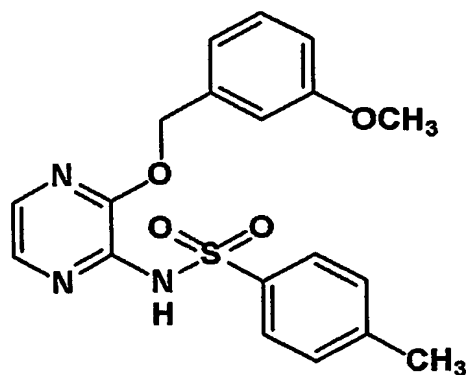
Massデータ : 390 (M+H)⁺.

【0684】

実施例 17 (3)

2 - ((3 - メトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルス
ルホニルアミノ) ピラジン

【化 489】



HPLC保持時間 (分) : 3.98 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

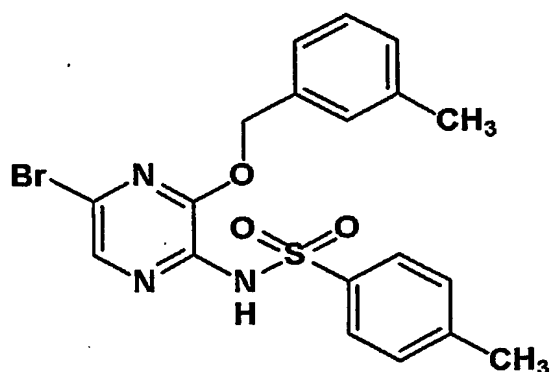
Massデータ : 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺。

【0685】

実施例 17 (4)

6-ブロモ-2-((3-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 490】



HPLC保持時間 (分) : 4.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 448 (M+H)⁺。

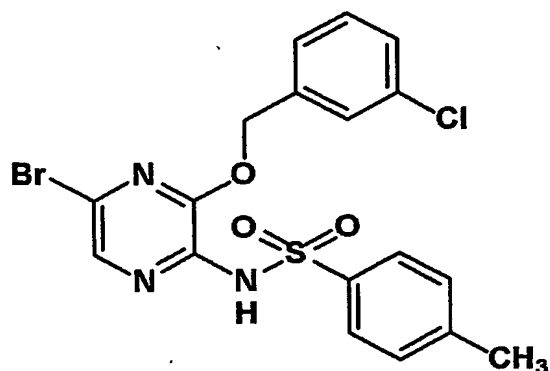
【0686】

実施例 17 (5)

6-ブロモ-2-((3-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチル

フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化491】



HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

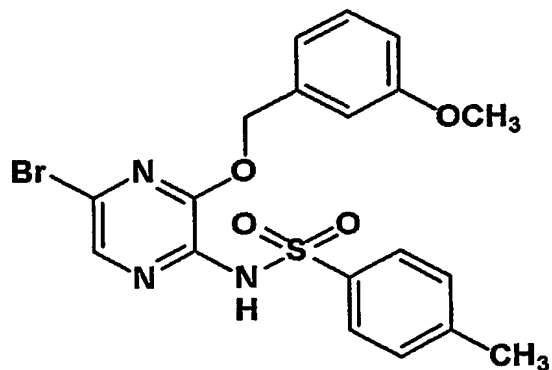
Massデータ : 468 (M+H)⁺。

【0687】

実施例17(6)

6-ブロモ-2-((3-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化492】



HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

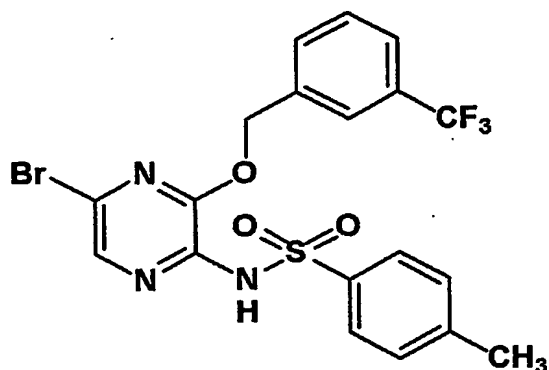
Massデータ : 466 (M+H)⁺。

【0688】

実施例17(7)

6-ブロモ-2-((3-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化493】



HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

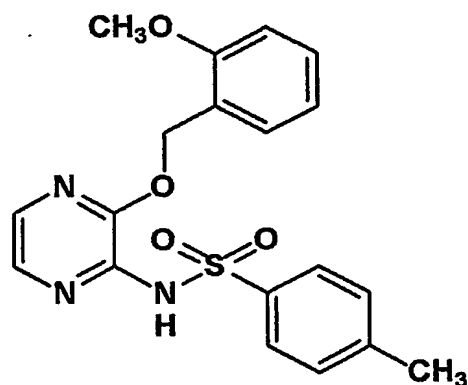
Massデータ : 502 (M+H)⁺.

【0689】

実施例17(8)

2-((2-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化494】



HPLC保持時間(分) : 3.99 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺ ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.88 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J=9.0Hz

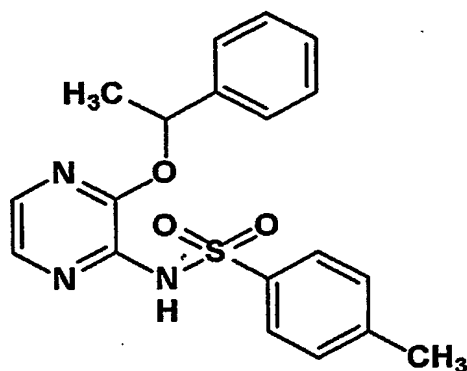
, 2H), 7.49 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.05 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (td, $J=7.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

【0690】

実施例 17 (9)

2-(1-フェニルエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化495】



HPLC保持時間 (分) : 4.04 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 761 ($2M+Na$)⁺, 370 ($M+H$)⁺ ;

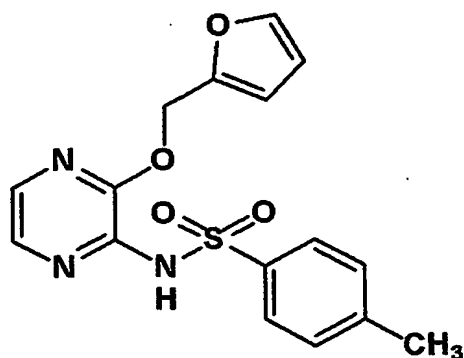
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.94 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.48 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.22 (m, 5H), 6.12 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

【0691】

実施例 17 (10)

2-((フラン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 496】



HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 713 (2M+Na)⁺, 346 (M+H)⁺ ;

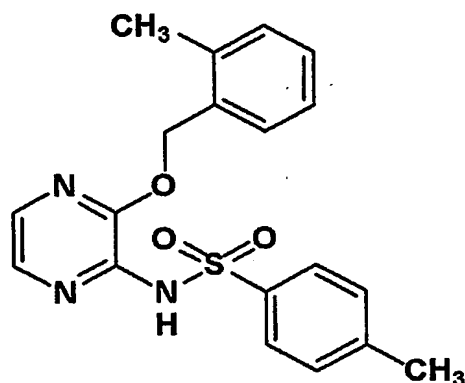
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.88 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.63 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

・【0692】

実施例 17 (11)

2 - ((2-メチルフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 497】



HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

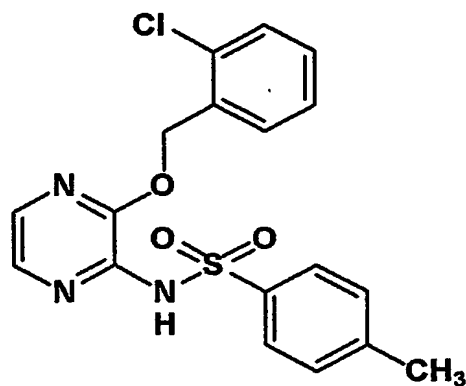
Massデータ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

【0693】

実施例 17 (12)

2-((2-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化498】



HPLC保持時間(分) : 4.10 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

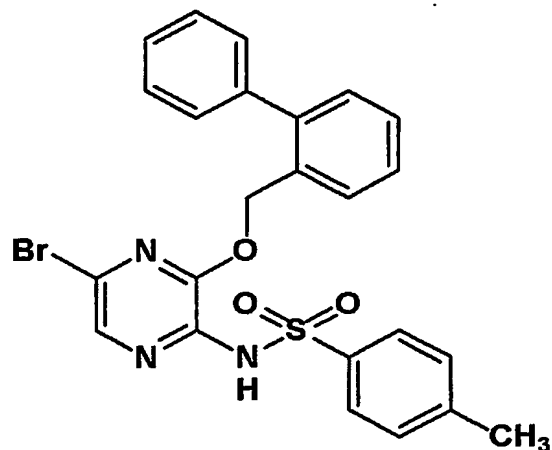
Massデータ : 390 (M+H)⁺.

【0694】

実施例 17 (13)

6-ブロモ-2-((2-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化499】



HPLC保持時間(分) : 4.45 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

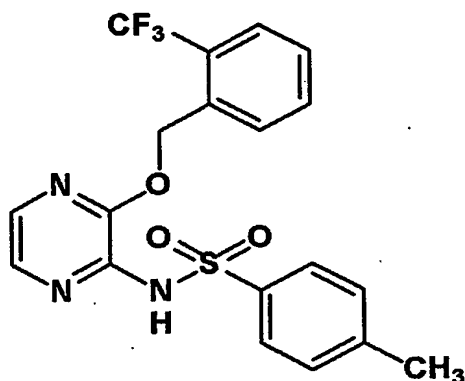
Massデータ : 510 (M+H)⁺。

【0695】

実施例 17 (14)

2 - ((2 - トリフルオロメチルフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチル
フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化500】



HPLC保持時間 (分) : 4.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

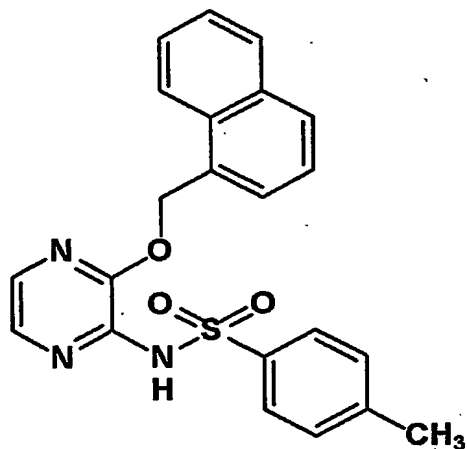
Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

【0696】

実施例 17 (15)

2 - ((ナフタレン-1-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルス
ルホニルアミノ) ピラジン

【化501】



HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

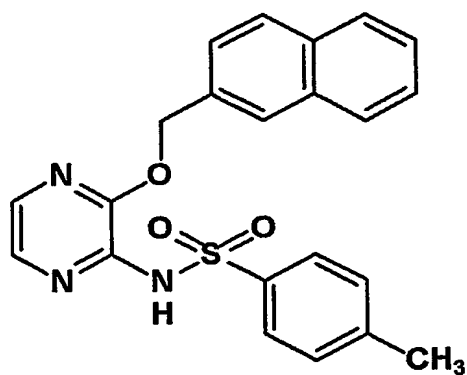
Massデータ : 733 (2M+Na)⁺, 406 (M+H)⁺。

【0697】

実施例17 (16)

2-((ナフタレン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化502】



HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

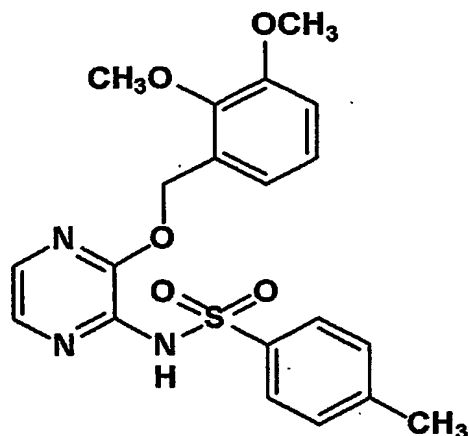
Massデータ : 833 (2M+Na)⁺, 406 (M+H)⁺。

【0698】

実施例17 (17)

2-((2,3-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化503】



HPLC保持時間(分) : 3.95 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

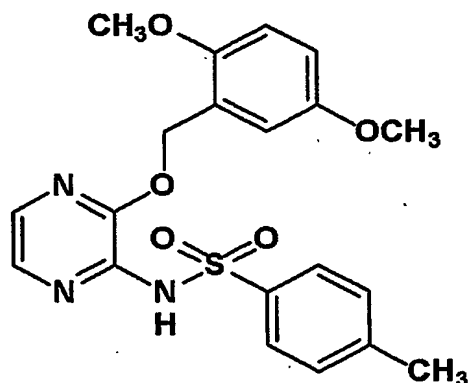
Massデータ : 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺。

【0699】

実施例17(18)

2-((2,5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化504】



HPLC保持時間(分) : 3.99 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

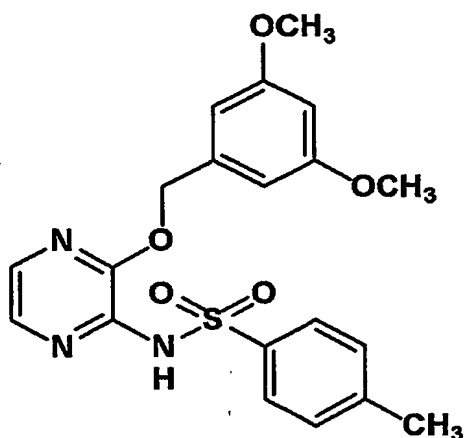
Massデータ : 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺。

【0700】

実施例 17 (19)

2-((3,5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化505】



HPLC保持時間(分) : 3.97 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

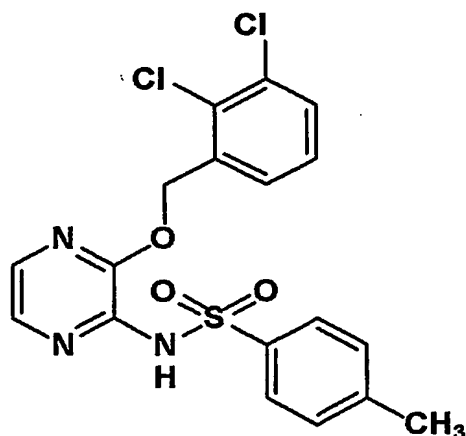
Massデータ : 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺.

【0701】

実施例 17 (20)

2-((2,3-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化506】



HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

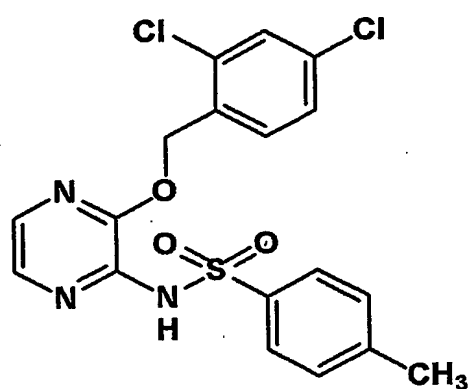
Massデータ : 424 (M+H)⁺。

【0702】

実施例 17 (21)

2 - ((2, 4 - ジクロロフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化507】



HPLC保持時間 (分) : 4.24 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

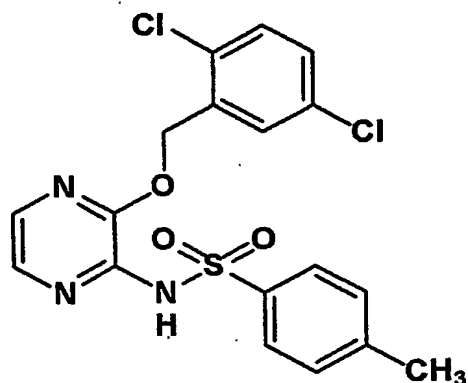
Massデータ : 424 (M+H)⁺。

【0703】

実施例 17 (22)

2 - ((2, 5 - ジクロロフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化508】



HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

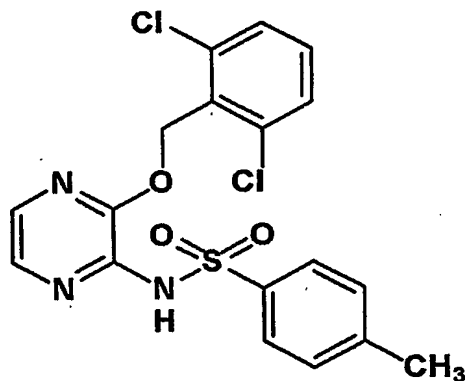
Massデータ : 424 (M+H)⁺。

【0704】

実施例 17 (23)

2 - ((2, 6 - ジクロロフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化509】



HPLC保持時間 (分) : 4.19 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 424 (M+H)⁺。

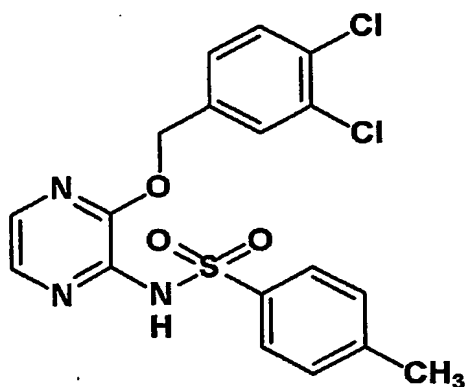
【0705】

実施例 17 (24)

2 - ((3, 4 - ジクロロフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル

ルスルホニルアミノ) ピラジン

【化510】



HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

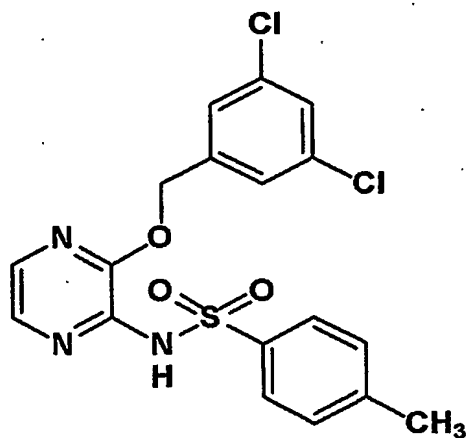
Massデータ : 424 (M+H)⁺。

【0706】

実施例17 (25)

2-((3,5-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-((4-メチルフェニル)スルホニルアミノ)ピラジン

【化511】



HPLC保持時間 (分) : 4.24 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

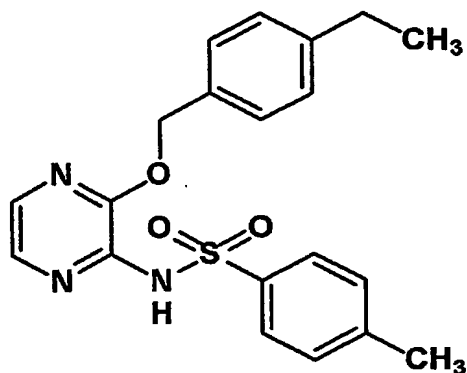
Massデータ : 424 (M+H)⁺。

【0707】

実施例 17 (26)

2-((4-エチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 5 1 2】



HPLC保持時間(分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

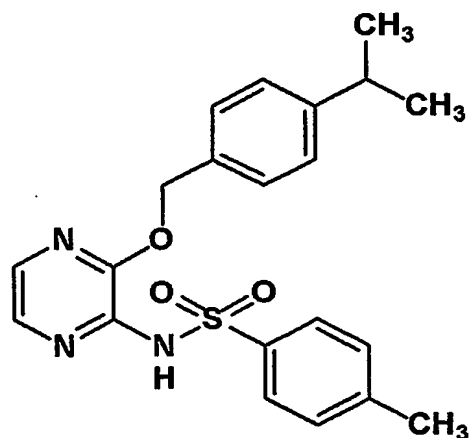
Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

【 0 7 0 8 】

実施例 17 (27)

2-((4-(1-メチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 5 1 3】



HPLC保持時間(分) : 4.26 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

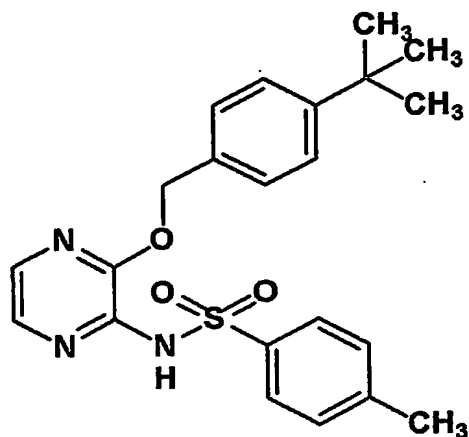
Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

【0709】

実施例 17 (28)

2-((4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化514】



HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

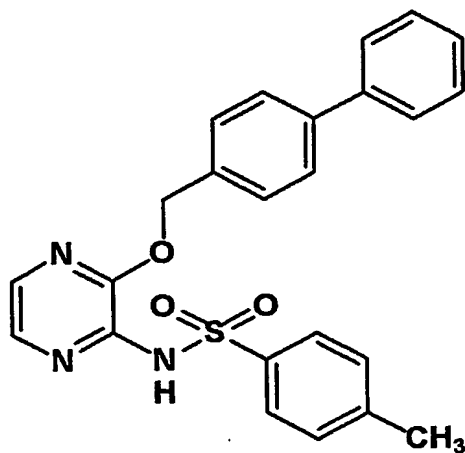
Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

【0710】

実施例 17 (29)

2-((4-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 5 1 5】



HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

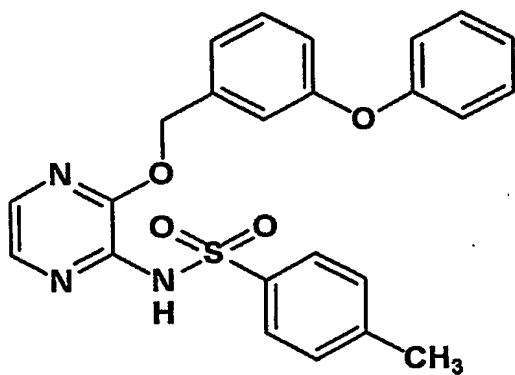
Massデータ : 885 (2M+Na)⁺, 432 (M+H)⁺。

【0 7 1 1】

実施例 1 7 (3 0)

2 - ((3 - フェノキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化 5 1 6】



HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

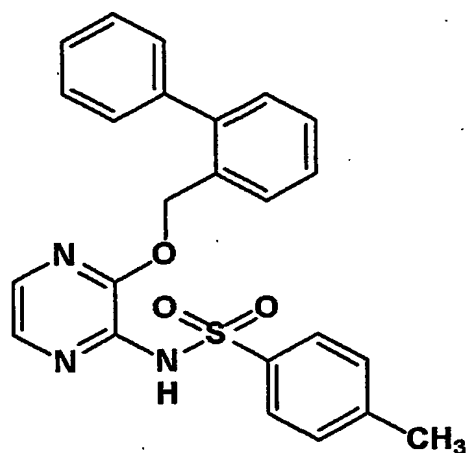
Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

【0 7 1 2】

実施例 1 7 (3 1)

2-((2-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化517】



HPLC保持時間(分): 4.00;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

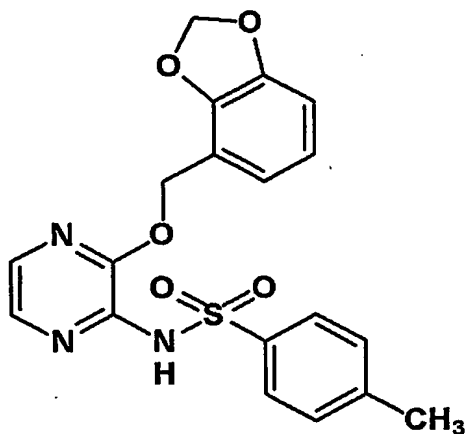
Massデータ: 885 (2M+Na)⁺, 432 (M+H)⁺.

【0713】

実施例17(32)

2-((1,3-ジオキサインダン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化518】



HPLC保持時間(分): 3.95;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

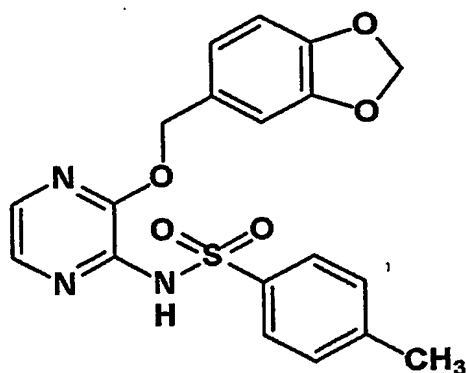
Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺.

【0714】

実施例 17 (33)

2-((1,3-ジオキサインダン-5-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化519】



HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

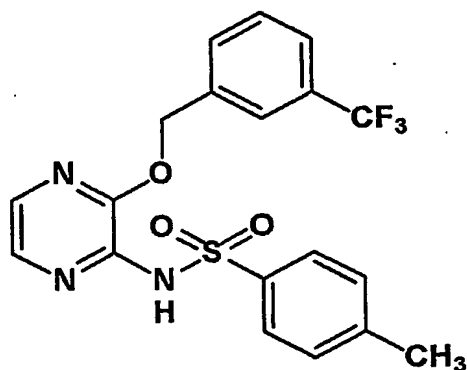
Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺.

【0715】

実施例 17 (34)

2-((3-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化520】



HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

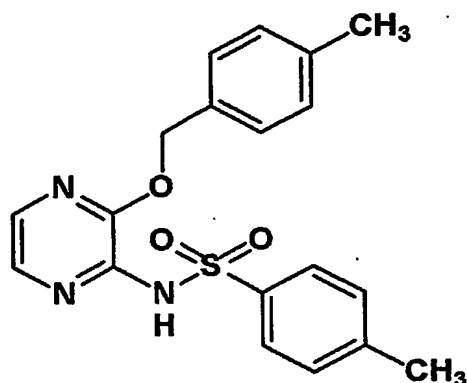
Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺.

【0716】

実施例 17 (35)

2 - ((4 - メチルフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 5 2 1】



HPLC保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

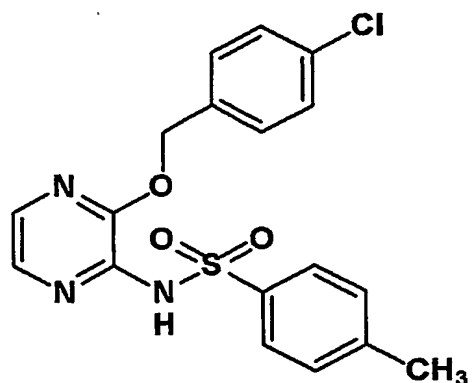
Massデータ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺.

【0717】

実施例 17 (36)

2 - ((4 - クロロフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 5 2 2】



HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

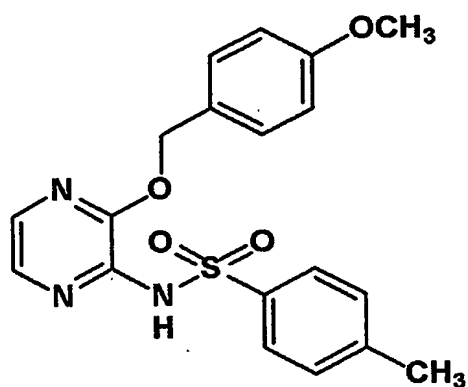
Massデータ : 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺。

【0718】

実施例 17 (37)

2 - ((4 - メトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化523】



HPLC保持時間 (分) : 3.97 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

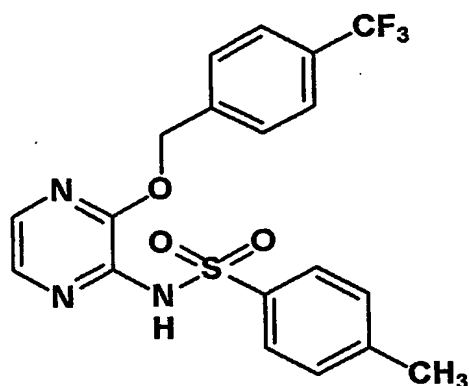
Massデータ : 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺。

【0719】

実施例 17 (38)

2 - ((4 - トリフルオロメチルフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 5 2 4】



HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

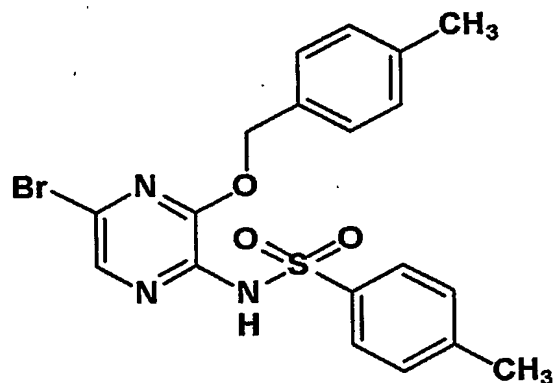
Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺.

【 0 7 2 0 】

実施例 17 (39)

6-ブromo-2-((4-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 5 2 5】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 448 (M+H)⁺.

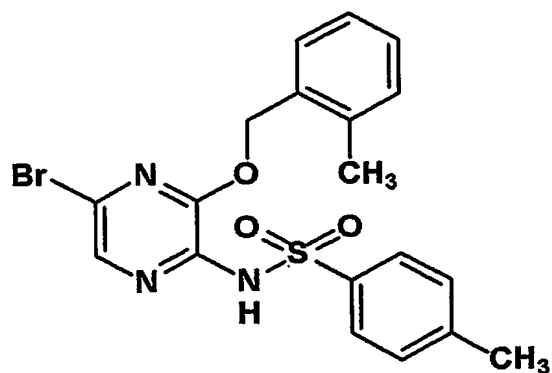
【 0 7 2 1 】

実施例 17 (40)

6-ブromo-2-((2-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチル

フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 5 2 6】



HPLC保持時間 (分) : 4.30 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

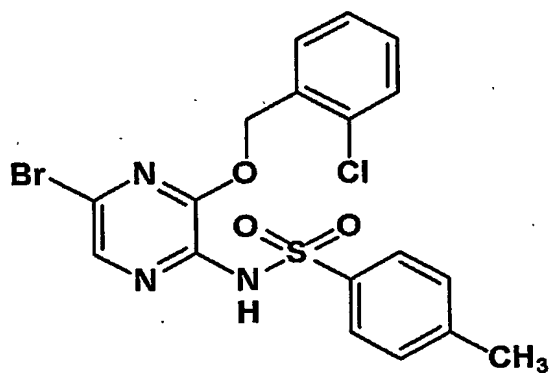
Massデータ : 448 (M+H)⁺。

【 0 7 2 2】

実施例 1 7 (4 1)

6-ブロモ-2-((2-(2-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 5 2 7】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

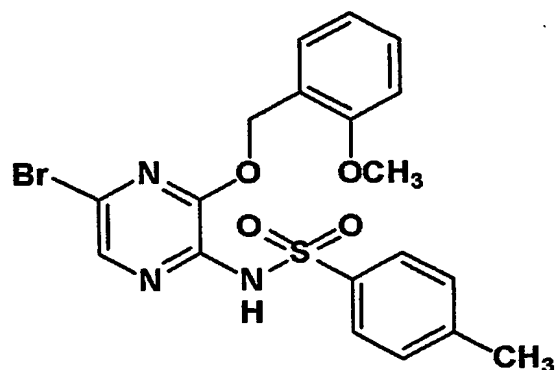
Massデータ : 468 (M+H)⁺。

【 0 7 2 3】

実施例 1 7 (4 2)

6-ブロモ-2-((2-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化528】



HPLC保持時間(分) : 4.26 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

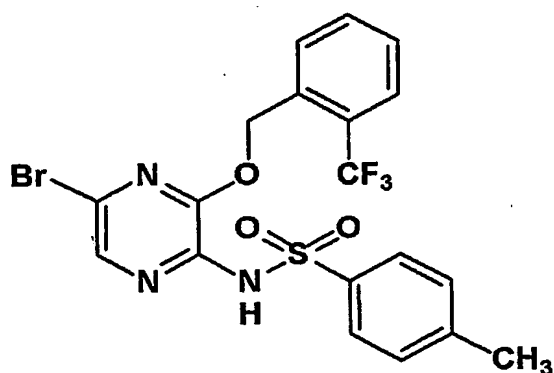
Massデータ : 464 (M+H)⁺。

【0724】

実施例17(43)

6-ブロモ-2-((2-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化529】



HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

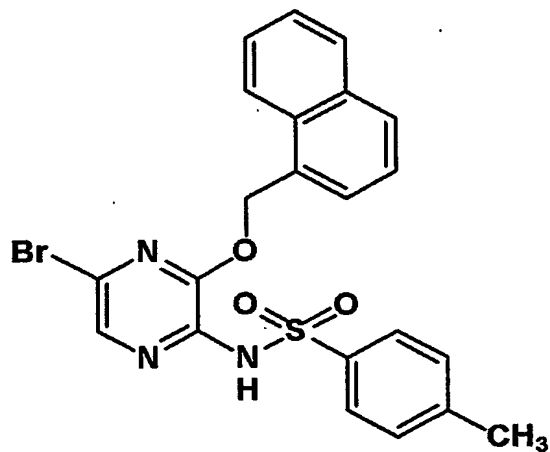
Massデータ : 502 (M+H)⁺。

【0725】

実施例 17 (44)

6-ブロモ-2-((ナフタレン-1-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化530】



HPLC保持時間(分) : 4.37 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

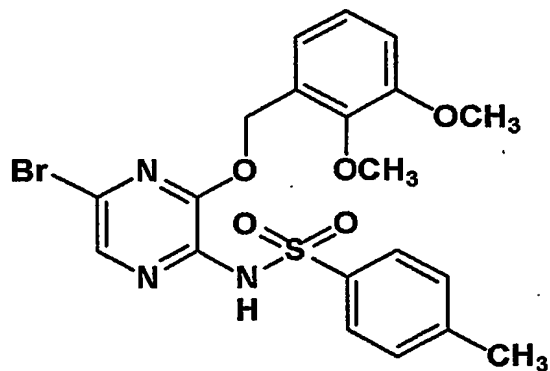
Massデータ : 482 (M+H)⁺.

【0726】

実施例 17 (45)

6-ブロモ-2-((2,3-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化531】



HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

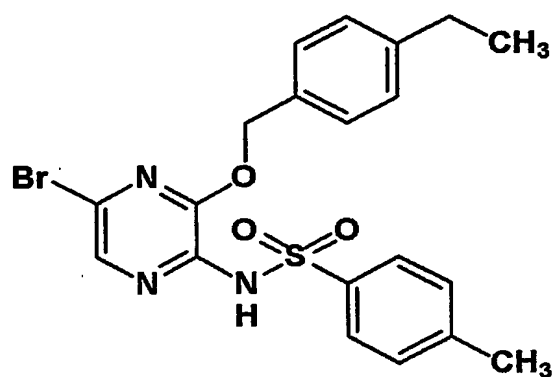
Massデータ : 494 (M+H)⁺。

【0727】

実施例 17 (46)

6-ブロモ-2-((4-エチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化532】



HPLC保持時間(分) : 4.43 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

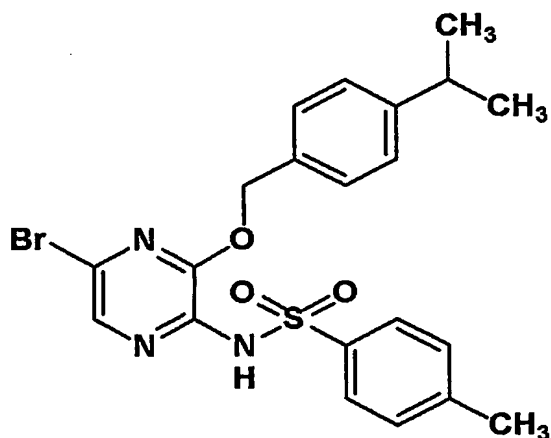
Massデータ : 462 (M+H)⁺。

【0728】

実施例 17 (47)

6-ブロモ-2-((4-(1-メチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化533】



HPLC保持時間 (分) : 4.50 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

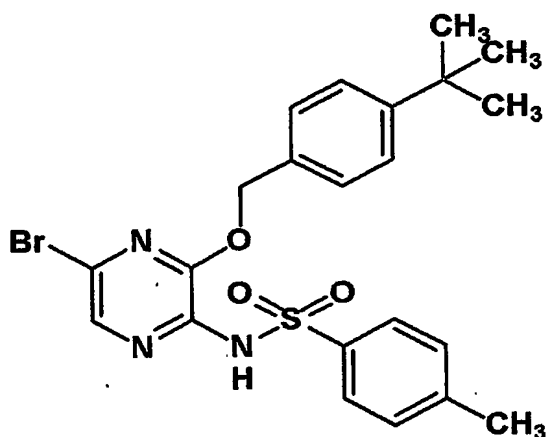
Massデータ : 476 (M+H)⁺。

【0729】

実施例 17 (48)

6-ブromo-2-((4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化534】



HPLC保持時間 (分) : 4.55 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

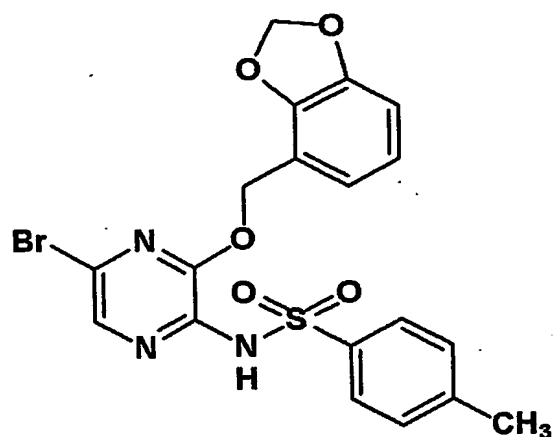
Massデータ : 490 (M+H)⁺。

【0730】

実施例 17 (49)

6-ブromo-2-((1,3-ジオキサインダン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 535】



HPLC保持時間 (分) : 4.19 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

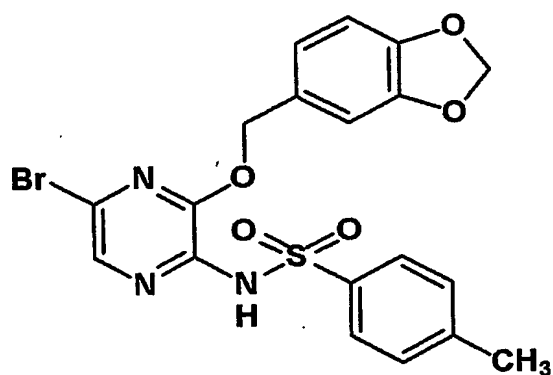
Massデータ : 478 (M+H)⁺。

【0731】

実施例 17 (50)

6-ブロモ-2-((1,3-ジオキサインダン-5-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 536】



HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

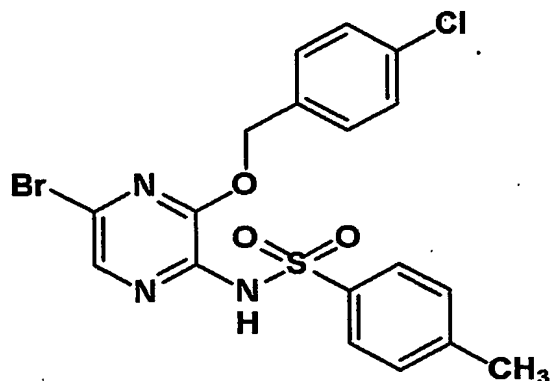
Massデータ : 478 (M+H)⁺。

【0732】

実施例 17 (51)

6-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化537】



HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

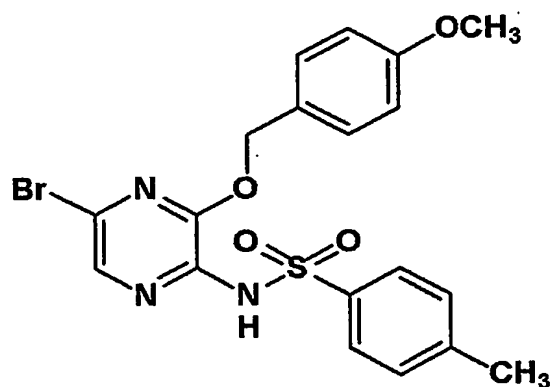
Massデータ : 468 (M+H)⁺。

【0733】

実施例17(52)

6-ブロモ-2-((4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化538】



HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

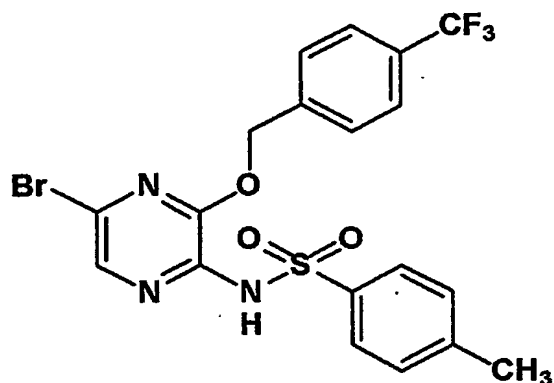
Massデータ : 464 (M+H)⁺。

【0734】

実施例 17 (53)

6-ブロモ-2-((4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 539】



HPLC保持時間(分) : 4.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

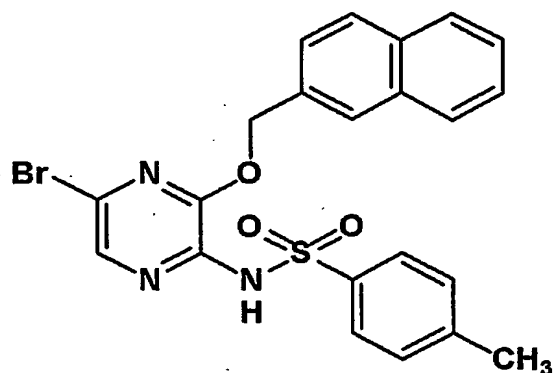
Massデータ : 502 (M+H)⁺。

【0735】

実施例 17 (54)

6-ブロモ-2-((ナフタレン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 540】



HPLC保持時間(分) : 4.41 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

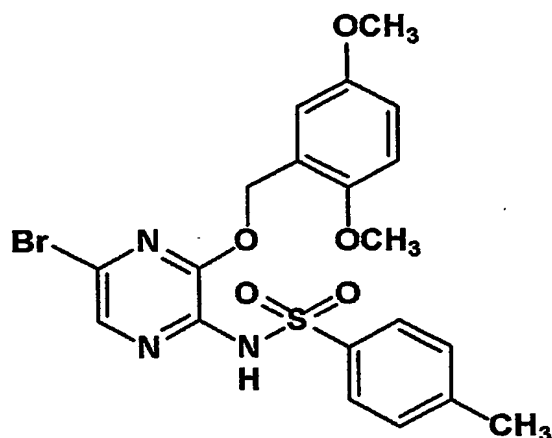
Massデータ : 484 (M+H)⁺。

【0736】

実施例17(55)

6-ブロモ-2-((2,5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化541】



HPLC保持時間(分): 4.22;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

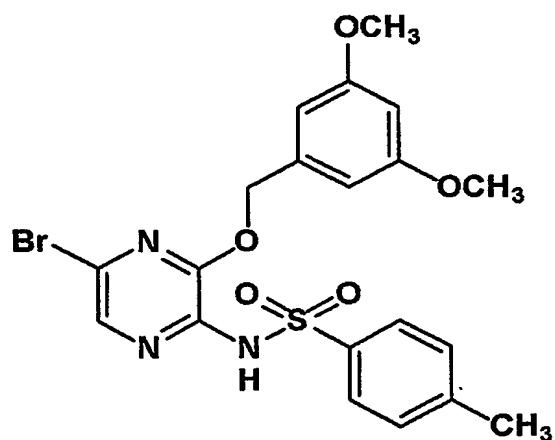
Massデータ: 494 (M+H)⁺.

【0737】

実施例17(56)

6-ブロモ-2-((3,5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化542】



HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

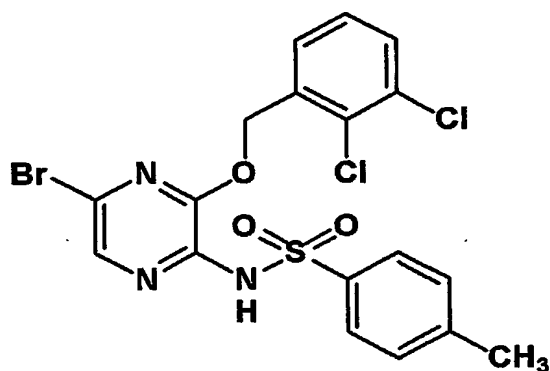
Massデータ : 494 (M+H)⁺。

【0738】

実施例 17 (57)

6-ブロモ-2-((2,3-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化543】



HPLC保持時間 (分) : 4.43 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

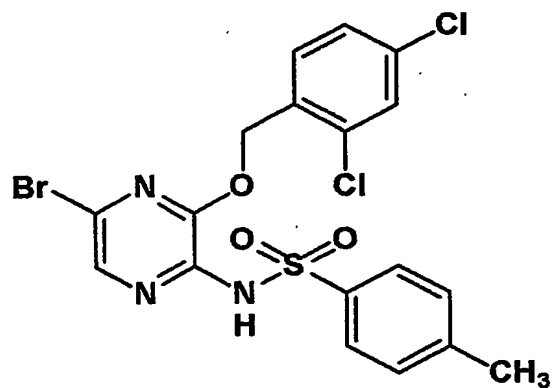
Massデータ : 502 (M+H)⁺。

【0739】

実施例 17 (58)

6-ブロモ-2-((2,4-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化544】



HPLC保持時間 (分) : 4.45 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

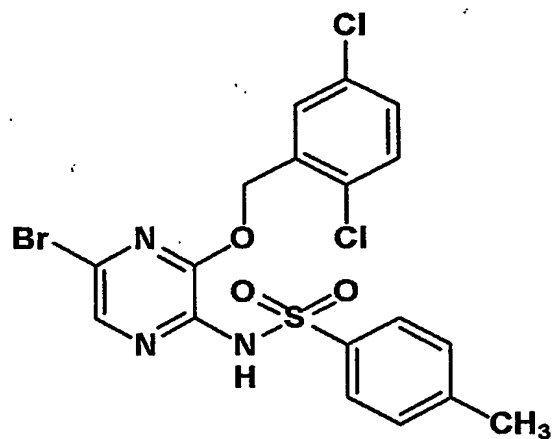
Massデータ : 502 (M+H)⁺.

【0740】

実施例17(59)

6-ブロモ-2-((2,5-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化545】



HPLC保持時間 (分) : 4.43 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

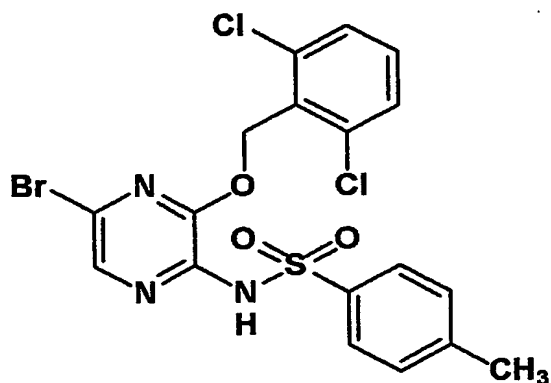
Massデータ : 502 (M+H)⁺.

【0741】

実施例17(60)

6-ブロモ-2-((2,6-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化546】



HPLC保持時間(分) : 4.45 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

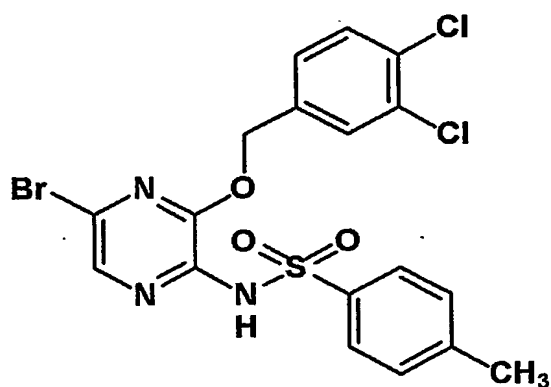
Massデータ : 502 (M+H)⁺。

【0742】

実施例17(61)

6-ブロモ-2-((3,4-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化547】



HPLC保持時間(分) : 4.43 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

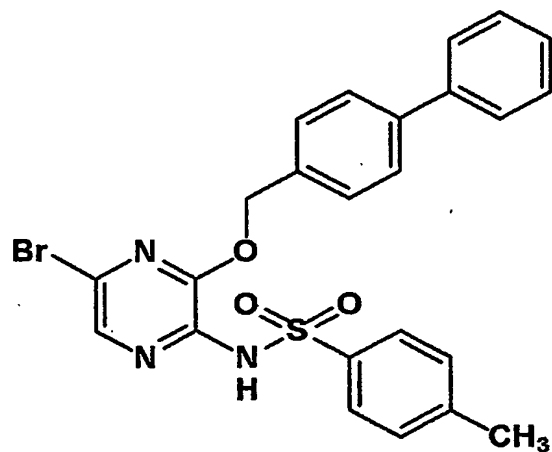
Massデータ : 502 (M+H)⁺。

【0743】

実施例 17 (62)

6-ブロモ-2-((4-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 548】



HPLC保持時間(分) : 4.50 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

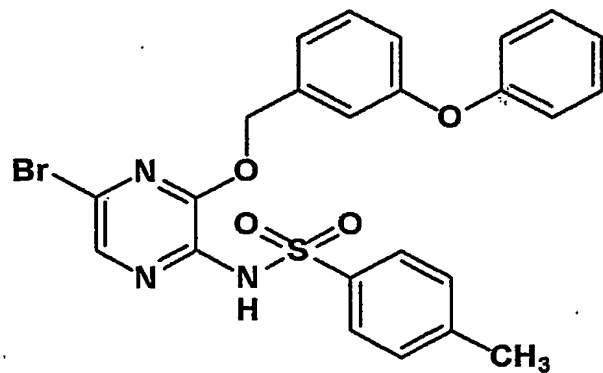
Massデータ : 510 (M+H)⁺.

【0744】

実施例 17 (63)

6-ブロモ-2-((3-フェノキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 549】



HPLC保持時間(分) : 4.46 ;

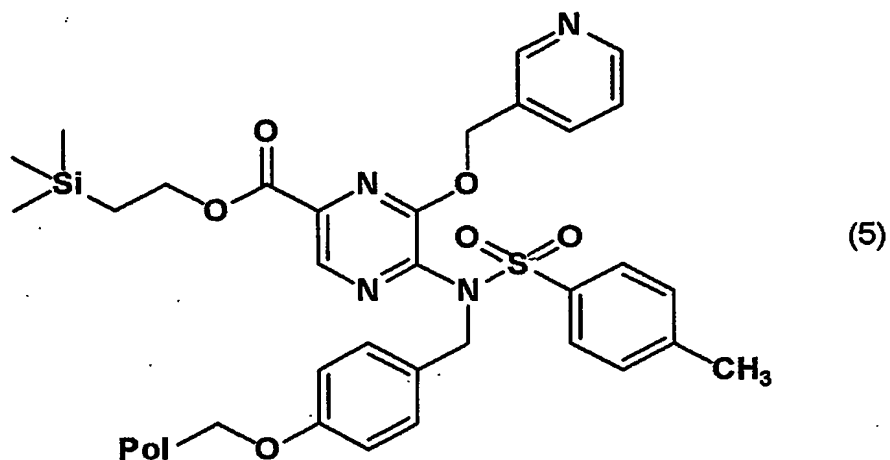
Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 526 (M+H)⁺。

【0745】

参考例 12

【化550】

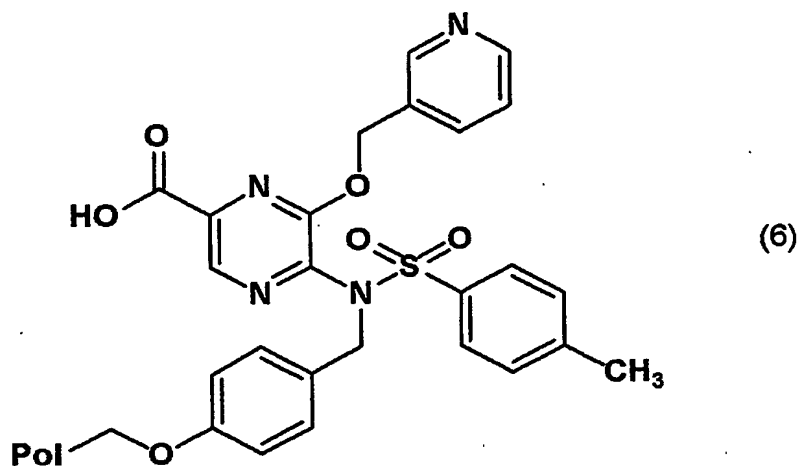


参考例 11 で製造した化合物 (4) (1.0 g) のジメチルスルホキシド (10 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (0.948 ml)、2-(トリメチルシリル)-エタノール (0.487 ml)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (96 mg) を順次室温で加えた。反応液を一酸化炭素雰囲気下、80℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂をジメチルスルホキシド (30 ml) で3回、テトラヒドロフラン (30 ml) で3回、塩化メチレン (30 ml) で3回順次洗浄し、乾燥し、化合物 (5) (1.03 g) を得た。

【0746】

参考例 13

【化551】



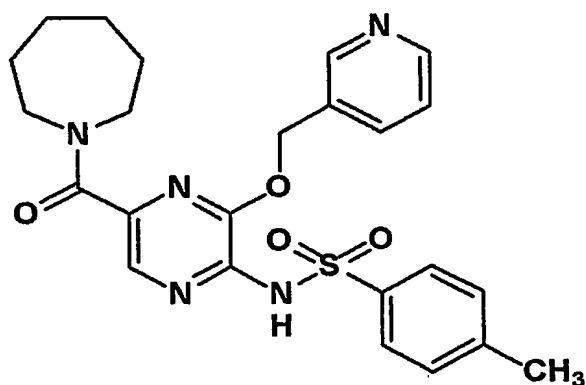
参考例 12 で製造した化合物 (5) (500mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、1M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を室温で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (20 ml) で 3 回、0.2N 塩酸とテトラヒドロフラン混合液 (1 : 2) (20 ml) で 3 回、水とテトラヒドロフラン混合液 (1 : 2) (20 ml) で 3 回、テトラヒドロフラン (20 ml) で 3 回、塩化メチレン (20 ml) で 3 回順次洗浄し、乾燥し、化合物 (6) (490mg) を得た。

【0747】

実施例 18

6- (パーヒドロアゼピン-1-イル) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化552】



参考例 1 3 で製造した化合物 (6) (490 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 m l) 懸濁液に、ホモピペリジン (0.186 m l)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.575 m l)、ヘキサフルオロホスホン酸 ペンゾトリアゾール-1-イル-1-オキシートリス (ピロリジノ) ホスホニウム (859 m g) を順次加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂の N, N-ジメチルホルムアミド (5 m l) に懸濁液に、ホモピペリジン (0.186 m l)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.575 m l)、ヘキサフルオロホスホン酸 ペンゾトリアゾール-1-イル-1-オキシートリス (ピロリジノ) ホスホニウム (859 m g) を順次加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂を N, N-ジメチルホルムアミド (20 m l) で 5 回、塩化メチレン (20 m l) で 5 回洗浄した。50%トリフルオロ酢酸の 1, 2-ジクロロエタン溶液の代わりに、50%トリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液を用いて、得られた樹脂を実施例 1 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (167 m g) を得た。

【0 7 4 8】

TLC : R_f 0.66 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 8.57 (br, 1H), 8.49 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.34 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.41 (m, 4H)。

HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

【0 7 4 9】

実施例 1 8 (1) ~ 1 8 (7 7)

ホモピペリジンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 1 8 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

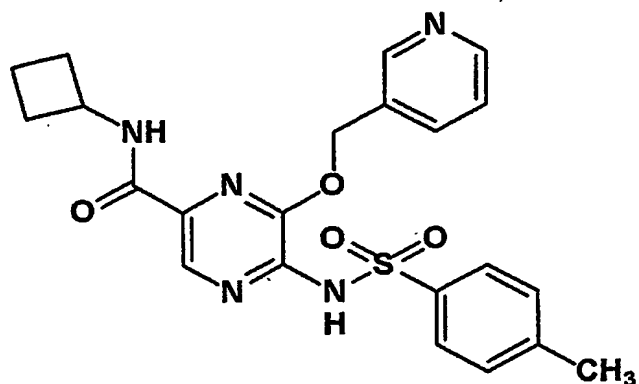
【0 7 5 0】

実施例 1 8 (1)

6-シクロブチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキ

シ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化553】



HPLC保持時間 (分) : 3.26 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

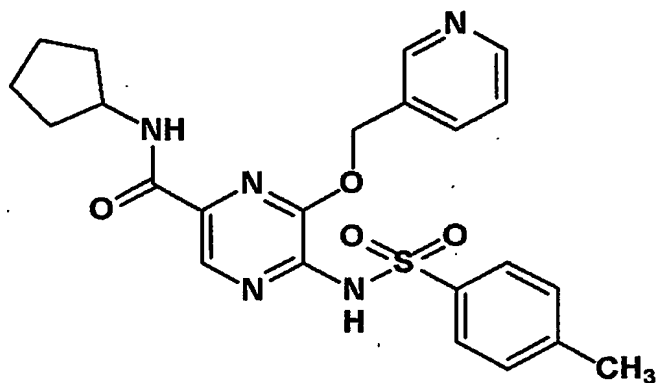
Massデータ : 907 (2M+H)⁺, 454 (M+H)⁺。

【0751】

実施例18 (2)

6-シクロペンチルアミノカルボニル-2-(ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化554】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

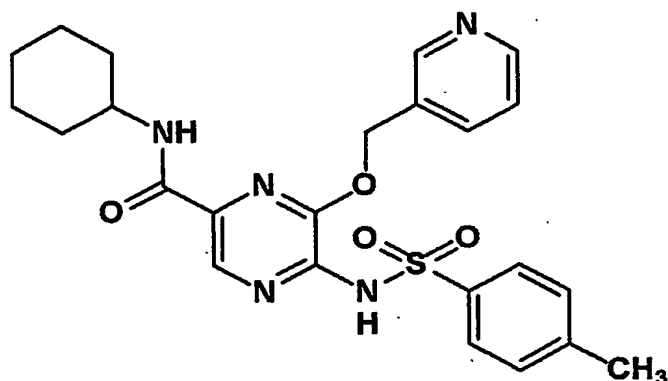
Massデータ : 935 (2M+H)⁺, 468 (M+H)⁺。

【0752】

実施例18 (3)

6-シクロヘキシルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化555】



HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

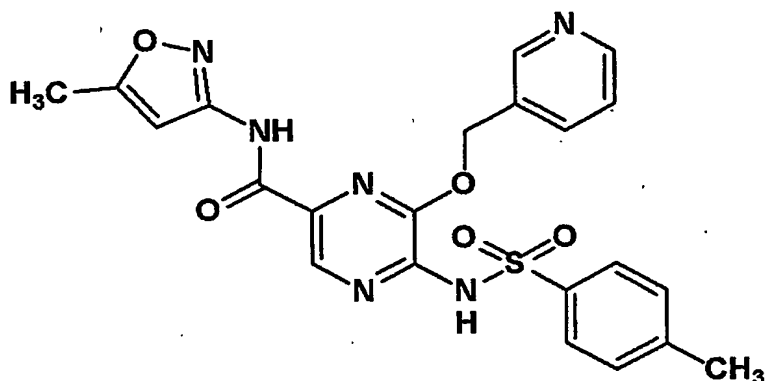
Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

【0753】

実施例18(4)

6-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化556】



HPLC保持時間(分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

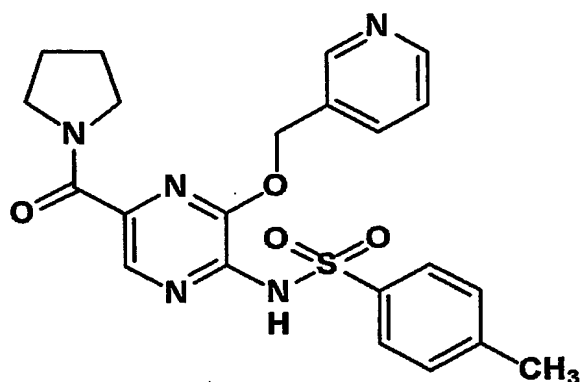
Massデータ : 961 (2M+H)⁺, 481 (M+H)⁺。

【0754】

実施例 18 (5)

6-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化557】



HPLC保持時間(分) : 3.18 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

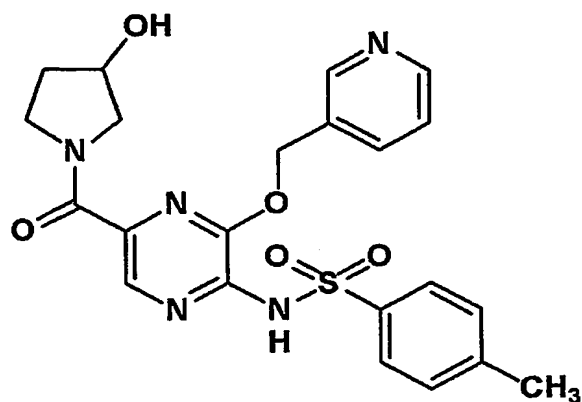
Massデータ : 907 (2M+H)⁺, 454 (M+H)⁺.

【0755】

実施例 18 (6)

6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化558】



HPLC保持時間(分) : 3.07 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

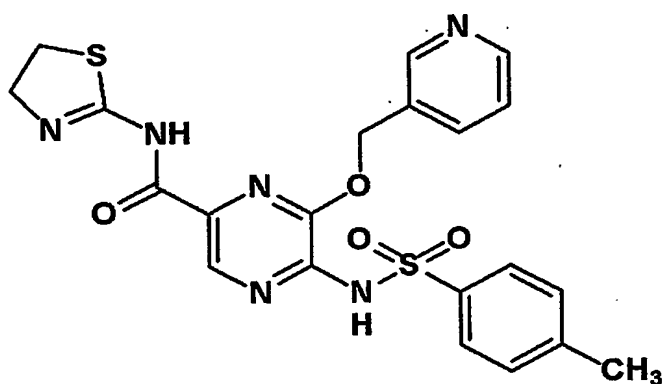
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0756】

実施例 18 (7)

6-((1,3-チアゾリン-2-イル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ))-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化559】



HPLC保持時間 (分) : 3.14 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

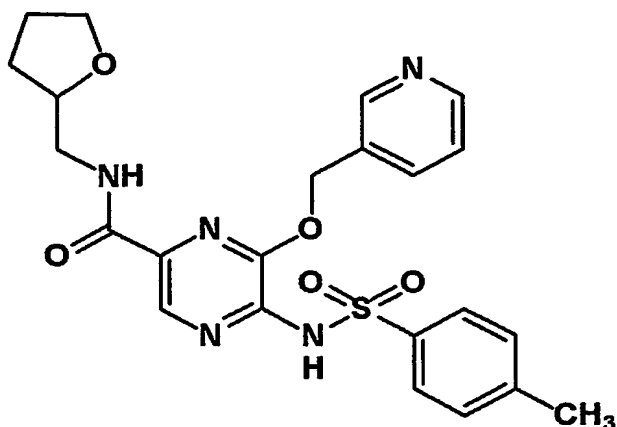
Massデータ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

【0757】

実施例 18 (8)

6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化560】



HPLC保持時間 (分) : 3.20 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

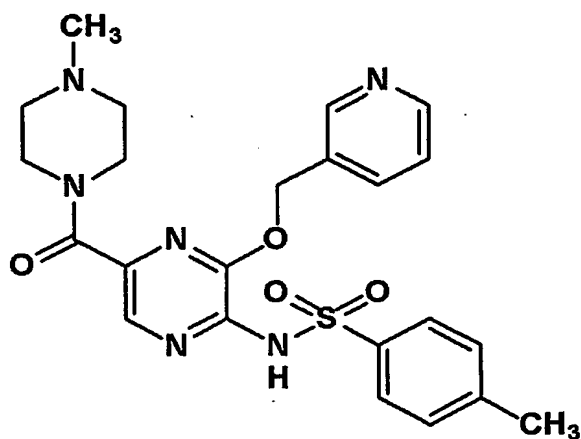
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

【0758】

実施例18 (9)

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化561】



HPLC保持時間 (分) : 3.01 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

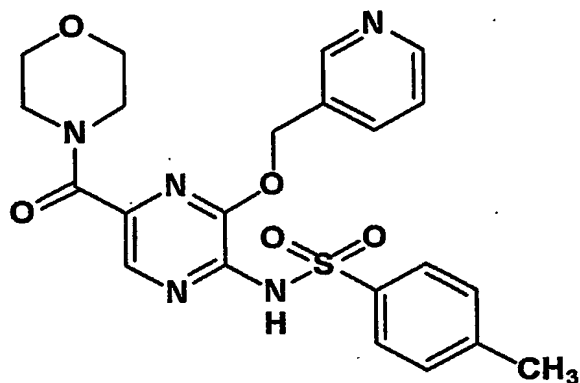
Massデータ : 965 (2M+H)⁺, 483 (M+H)⁺。

【0759】

実施例 18 (10)

6-(モルホリン-4-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 562】



HPLC保持時間(分) : 3.14 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

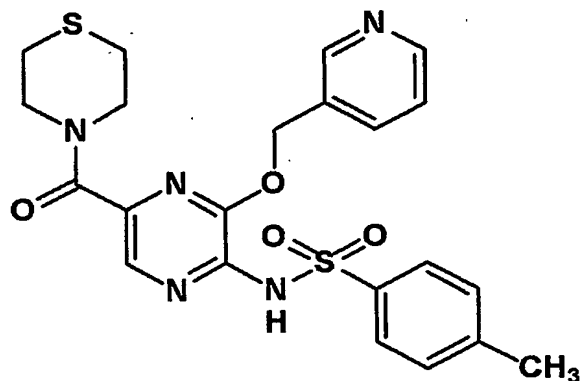
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺.

【0760】

実施例 18 (11)

6-(チオモルホリン-4-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 563】



HPLC保持時間(分) : 3.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

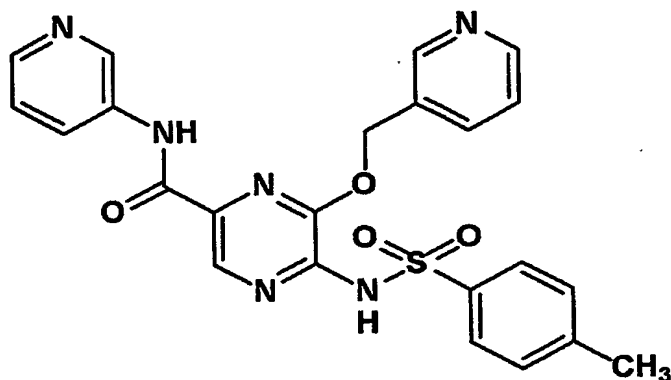
Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺.

【0761】

実施例18(12)

6-(ピリジン-3-イル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化564】



HPLC保持時間(分): 3.09;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

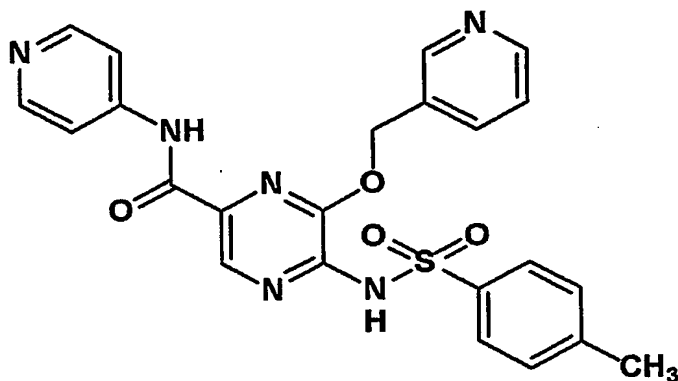
Massデータ: 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺.

【0762】

実施例18(13)

6-(ピリジン-4-イル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化565】



HPLC保持時間(分): 3.10;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

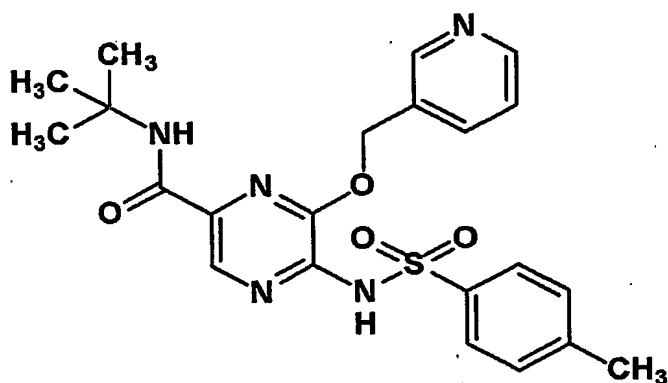
Massデータ : 477 (M+H)⁺。

【0763】

実施例 18 (14)

6-(1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化566】



HPLC保持時間(分) : 3.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

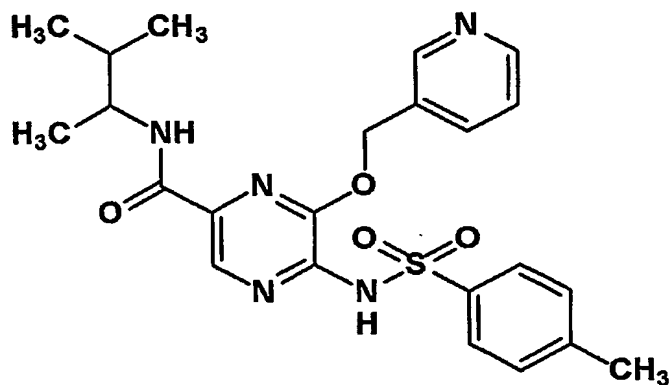
Massデータ : 456 (M+H)⁺。

【0764】

実施例 18 (15)

6-(1,2-ジメチルプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化567】



HPLC保持時間(分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

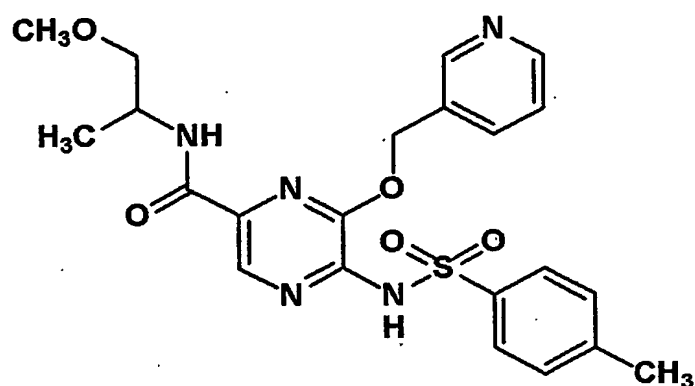
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0765】

実施例 18 (16)

6-(1-メチル-2-メトキシエチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化568】



HPLC保持時間 (分) : 3.20 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

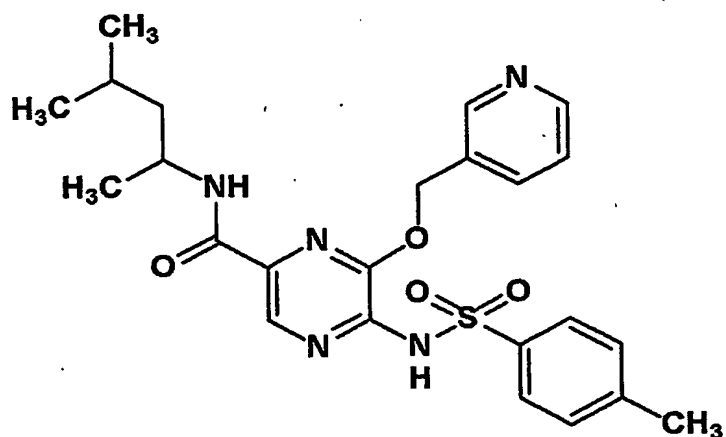
Massデータ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

【0766】

実施例 18 (17)

6-(1,3-ジメチルブチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 569】



HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

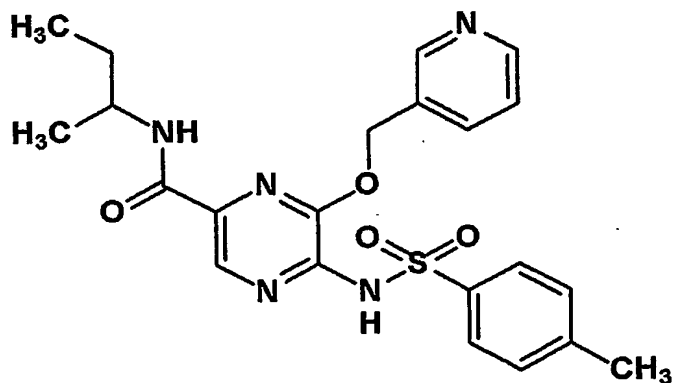
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺.

【0767】

実施例 18 (18)

6-(1-メチルプロピル)アミノカルボニル-2-(ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 570】



HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

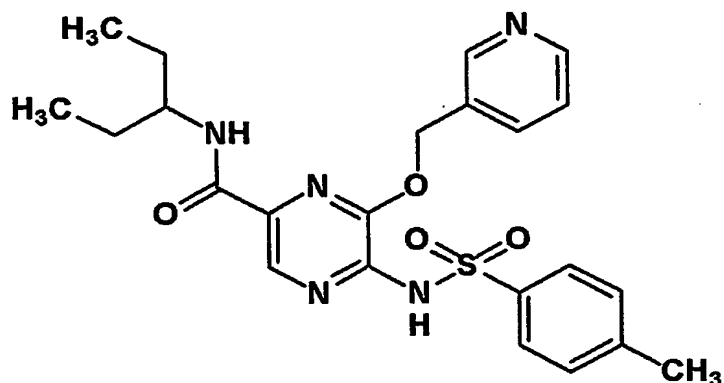
Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺.

【0768】

実施例 18 (19)

6-(1-エチルプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化571】



HPLC保持時間(分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

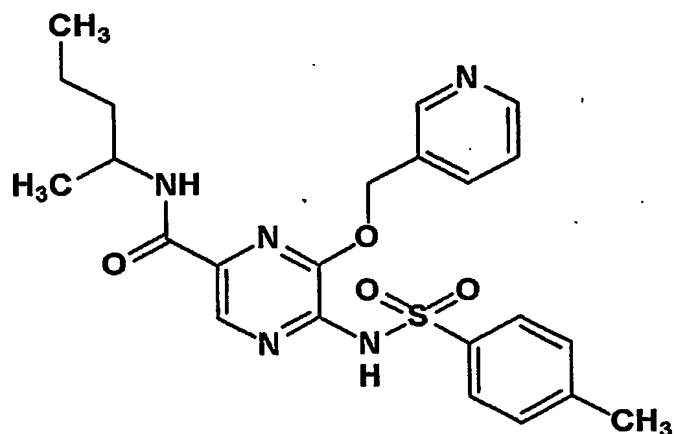
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0769】

実施例18(20)

6-(1-メチルブチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化572】



HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

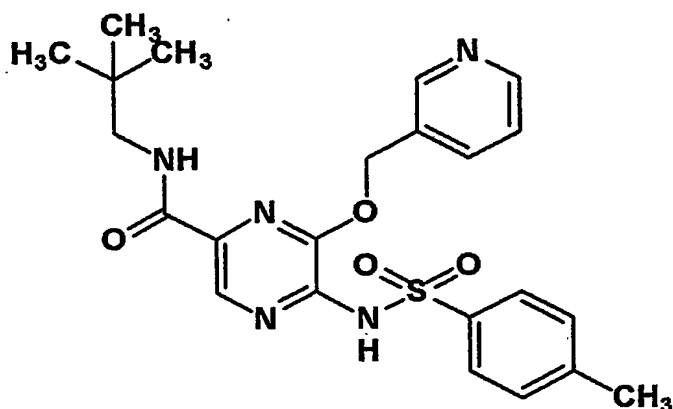
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0770】

実施例18(21)

6-(2,2-ジメチルプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化573】



HPLC保持時間(分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

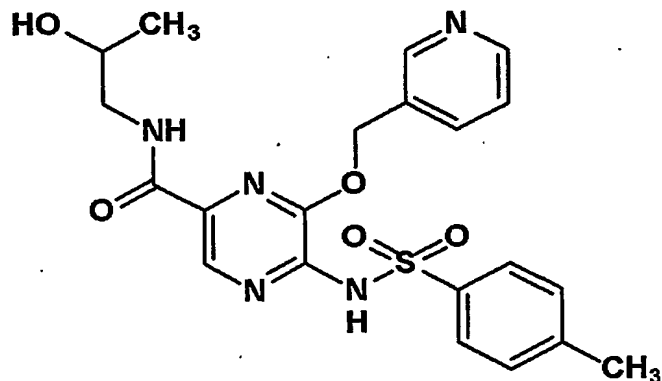
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0771】

実施例18(22)

6-(2-ヒドロキシプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化574】



HPLC保持時間(分) : 3.09 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

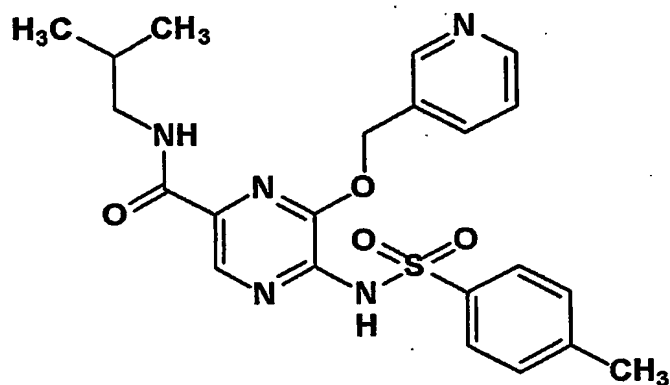
Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

【0772】

実施例 18 (23)

6-(2-メチルプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化575】



HPLC保持時間(分) : 3.29 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

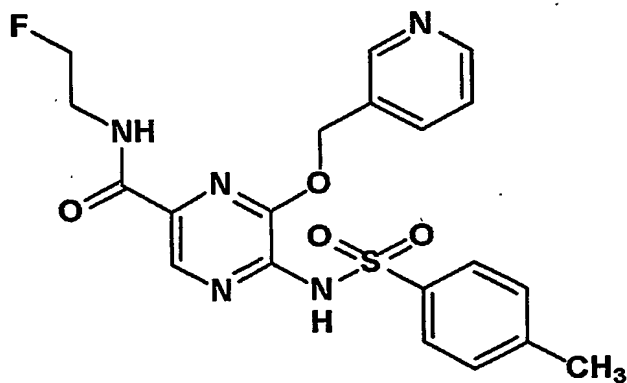
Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

【0773】

実施例 18 (24)

6-(2-フルオロエチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化576】



HPLC保持時間(分) : 3.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

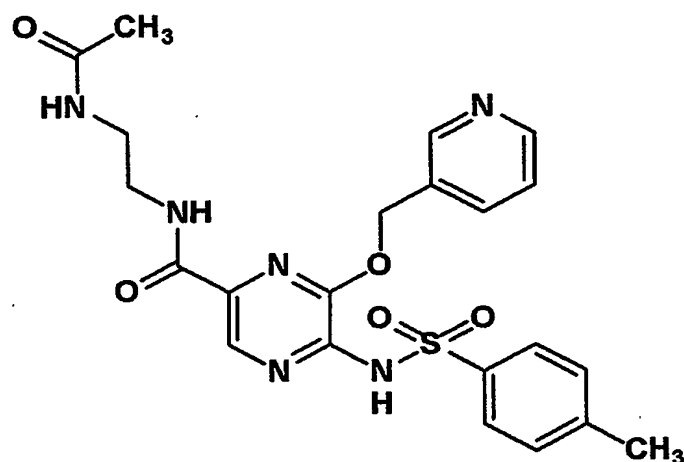
Massデータ : 891 (2M+H)⁺, 446 (M+H)⁺。

【0774】

実施例 18 (25)

6-(2-アセチルアミノエチル) アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化577】



HPLC保持時間 (分) : 3.09 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

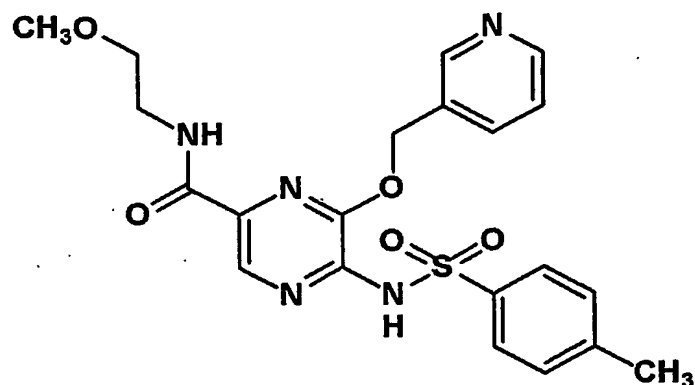
Massデータ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

【0775】

実施例 18 (26)

6-(2-メトキシエチル) アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 578】



HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

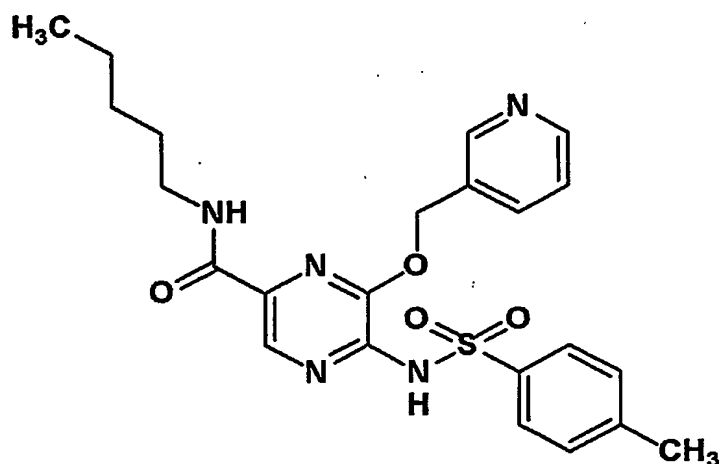
Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

【0776】

実施例 18 (27)

6-ペンチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 579】



HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

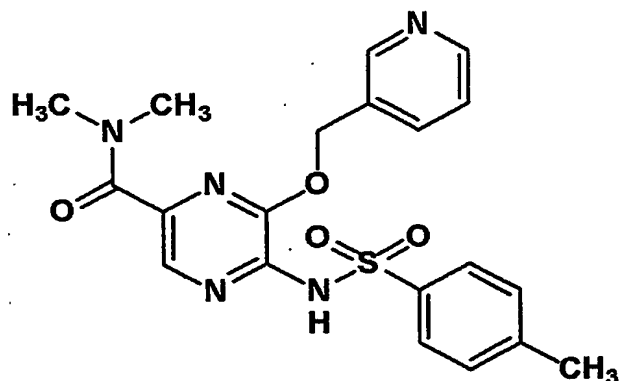
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0777】

実施例 18 (28)

6-ジメチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化580】



HPLC保持時間(分) : 3.12 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

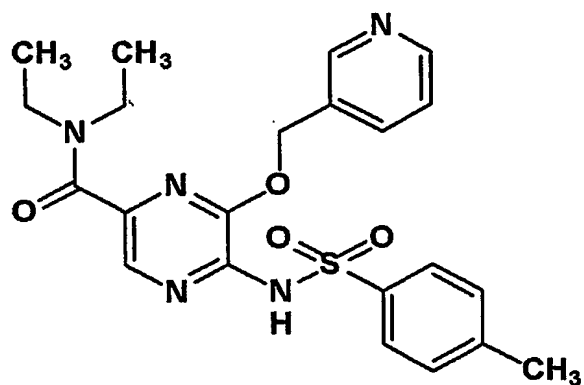
Massデータ : 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

【0778】

実施例18(29)

6-ジエチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化581】



HPLC保持時間(分) : 3.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

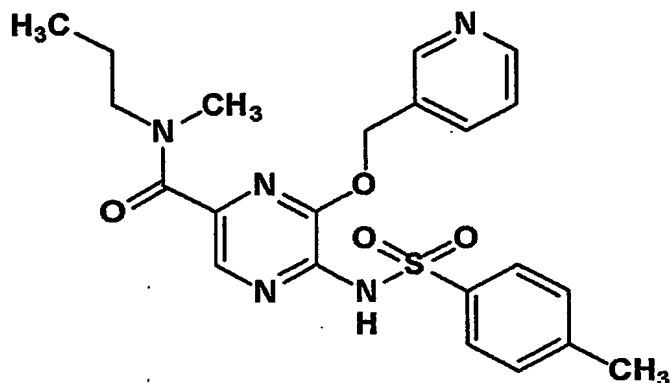
Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

【0779】

実施例 18 (30)

6-(N-メチル-N-プロピルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 582】



HPLC保持時間(分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

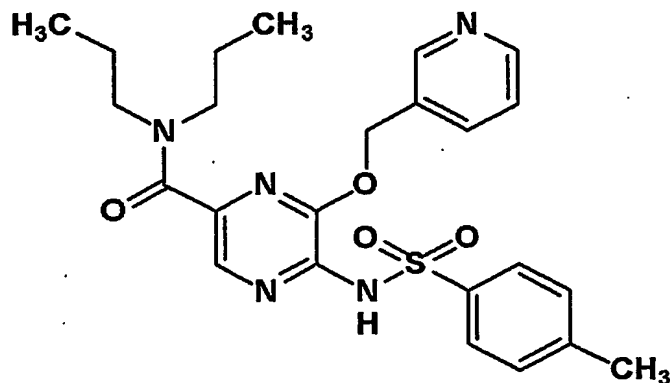
Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

【0780】

実施例 18 (31)

6-ジプロピルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 583】



HPLC保持時間(分) : 3.41 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

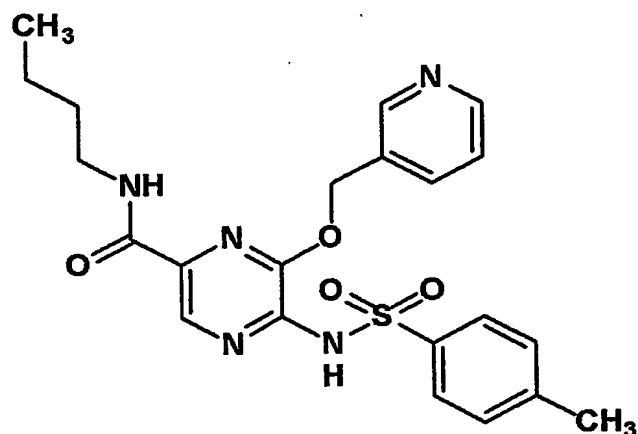
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

【0781】

実施例 18 (32)

6-ブチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化584】



HPLC保持時間(分) : 3.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

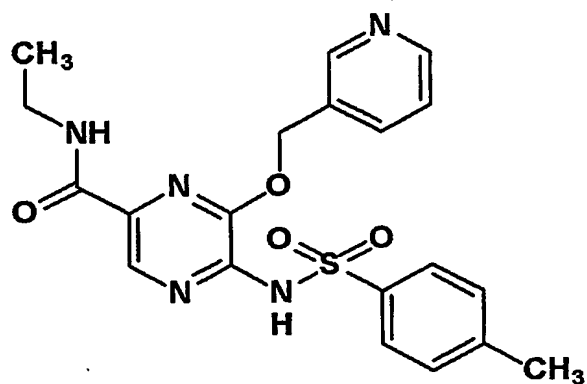
Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

【0782】

実施例 18 (33)

6-エチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化585】



HPLC保持時間(分) : 3.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

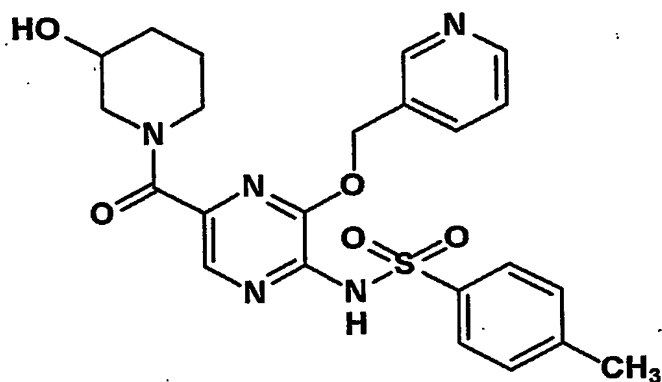
Massデータ : 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

【0783】

実施例 18 (34)

6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化586】



HPLC保持時間 (分) : 3.09;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

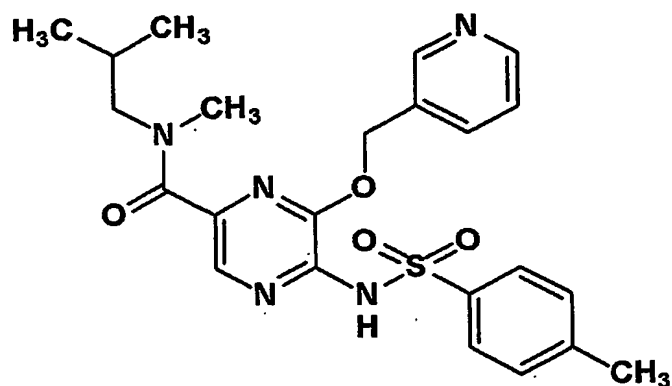
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

【0784】

実施例 18 (35)

6-(N-メチル-N-(2-メチルプロピル)アミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化587】



HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

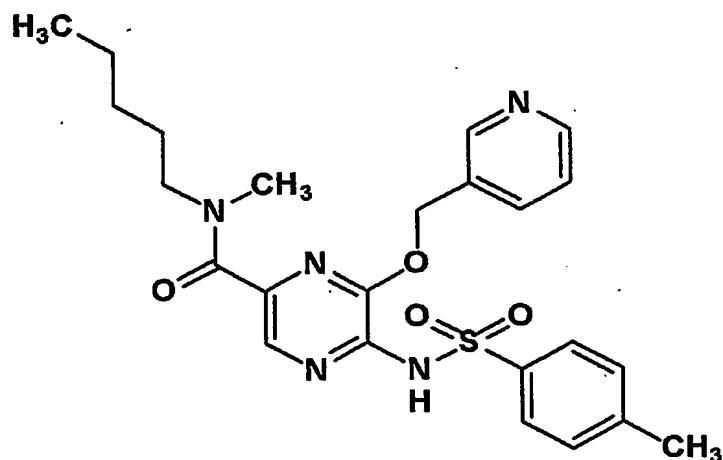
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺.

【0785】

実施例 18 (36)

6-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化588】



HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

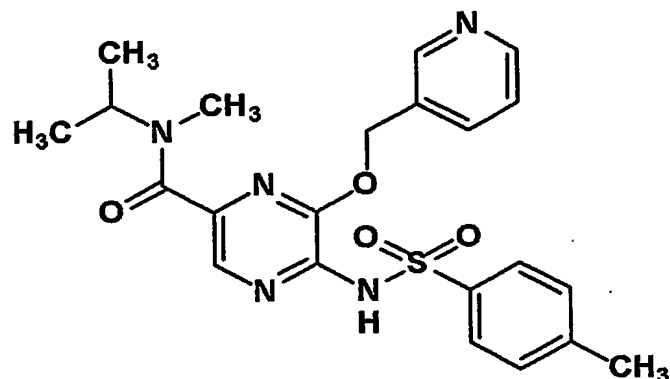
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺.

【0786】

実施例 18 (37)

6-(N-メチル-N-(1-メチルエチル)アミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化589】



HPLC保持時間(分) : 3.25 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

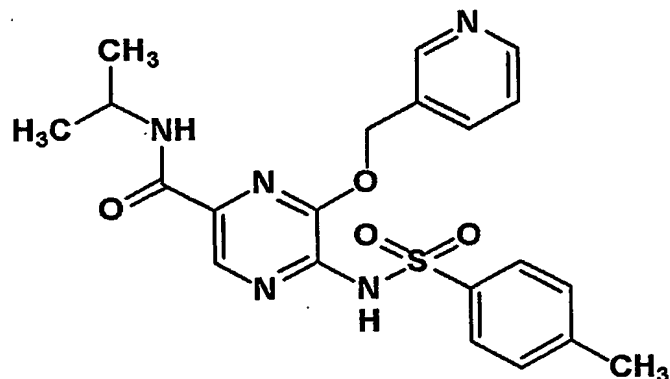
Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

【0787】

実施例18(38)

6-(1-メチルエチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化590】



HPLC保持時間(分) : 3.23 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

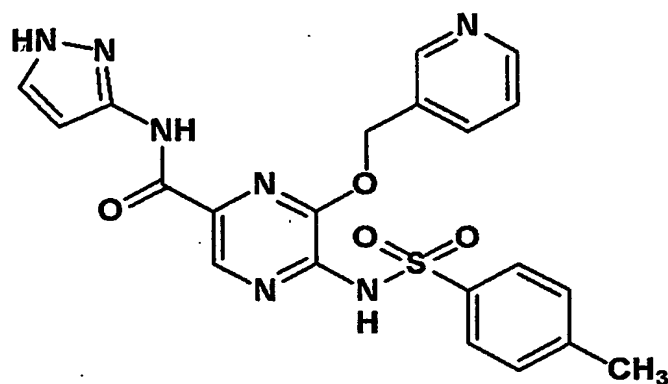
Massデータ : 883 (2M+H)⁺, 442 (M+H)⁺。

【0788】

実施例 18 (39)

6-(ピラゾール-3-イル) アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)
メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化591】



HPLC保持時間(分) : 3.18 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

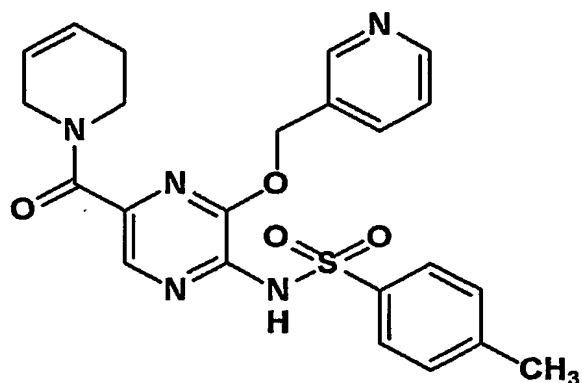
Massデータ : 931 (2M+H)⁺, 466 (M+H)⁺.

【0789】

実施例 18 (40)

6-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) カルボニル-2-
(ピリジン-3-イル) メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニル
アミノ) ピラジン

【化592】



HPLC保持時間(分) : 3.27 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

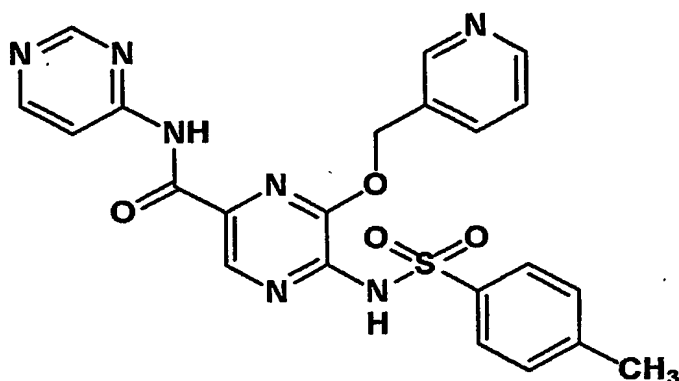
Massデータ : 931 (2M+H)⁺, 466 (M+H)⁺。

【0790】

実施例 18 (41)

6 - (ピリミジン-4-イル) アミノカルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル)
メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化593】



HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

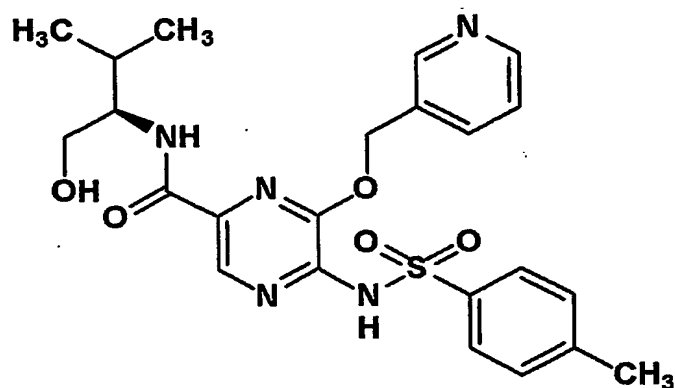
Massデータ : 933 (2M+H)⁺, 478 (M+H)⁺。

【0791】

実施例 18 (42)

6 - ((1R) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) アミノカルボニ
ル-2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

【化594】



HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

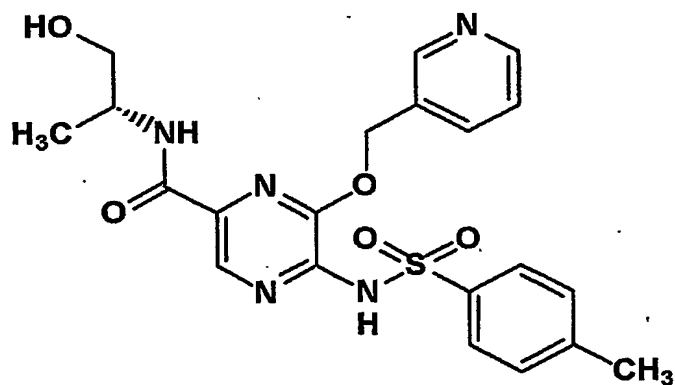
Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

【0792】

実施例18(43)

6-((1R)-1-メチル-2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化595】



HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

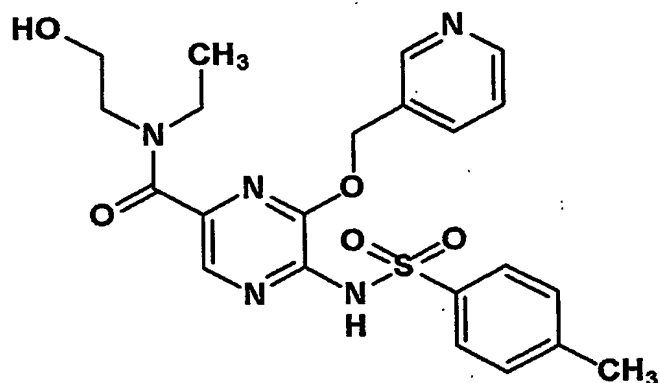
Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

【0793】

実施例18(44)

6-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化596】



HPLC保持時間(分): 3.01;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

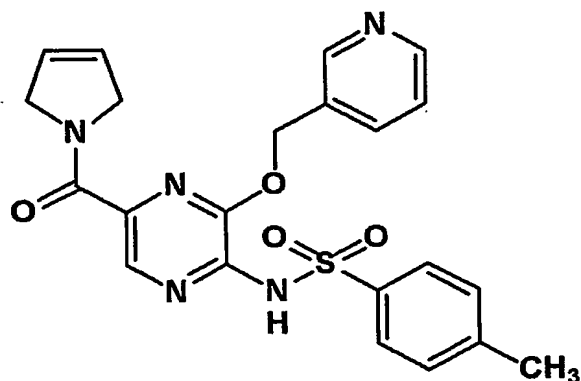
Massデータ: 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺.

【0794】

実施例18(45)

6-(3-ピロリニル-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化597】



HPLC保持時間(分): 3.18;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

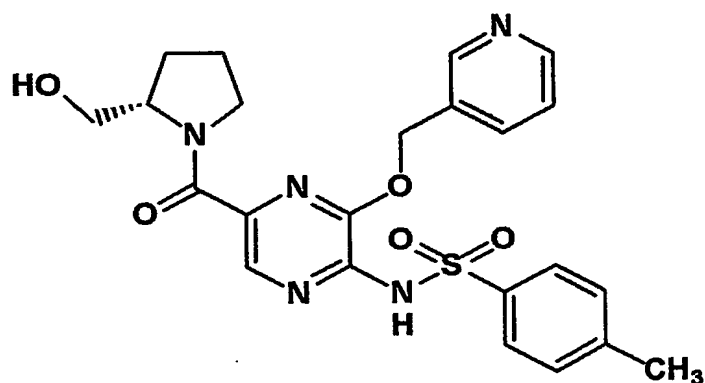
Massデータ: 903 (2M+H)⁺, 452 (M+H)⁺.

【0795】

実施例18(46)

6-(2-ヒドロキシメチルピロリジニル-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化598】



HPLC保持時間(分) : 3.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

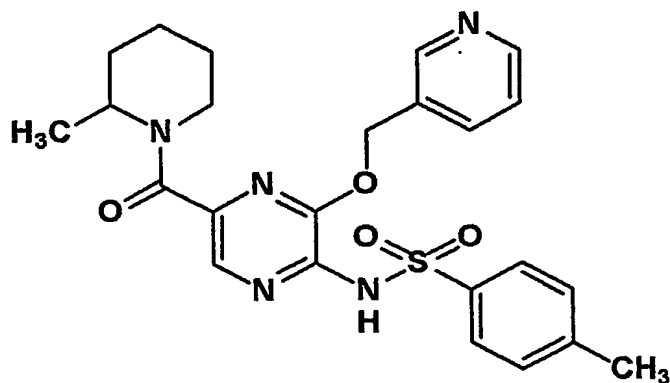
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

【0796】

実施例18(47)

6-(2-メチルピペリジニル-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化599】



HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

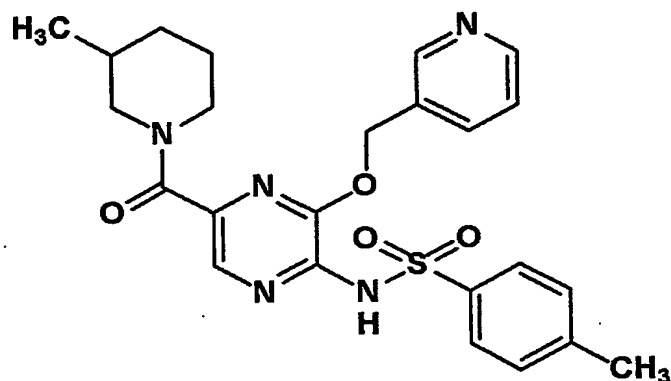
Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

【0797】

実施例 18 (48)

6-(3-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化600】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

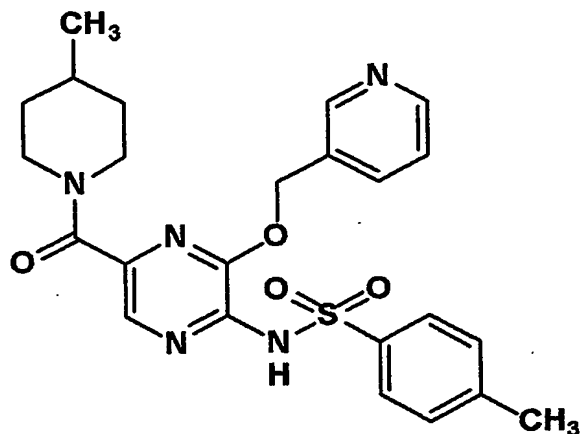
Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

【0798】

実施例 18 (49)

6-(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 601】



HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

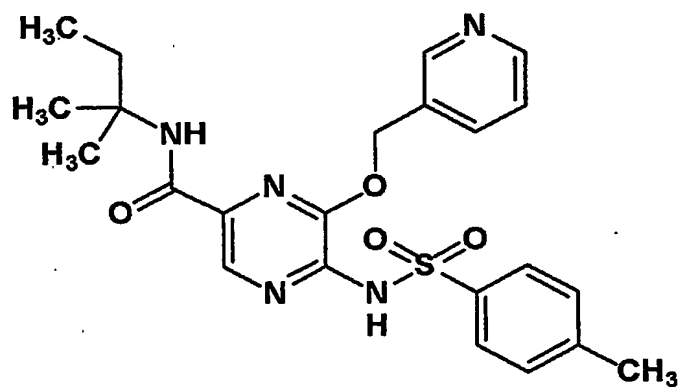
Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

【0799】

実施例 18 (50)

6-(1,1-ジメチルプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 602】



HPLC保持時間 (分) : 3.39 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

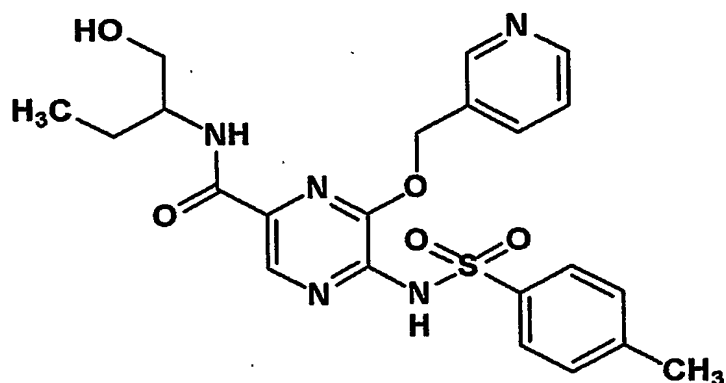
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0800】

実施例 18 (51)

6-(N-エチル-N-ヒドロキシメチルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化603】



HPLC保持時間(分): 3.16;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

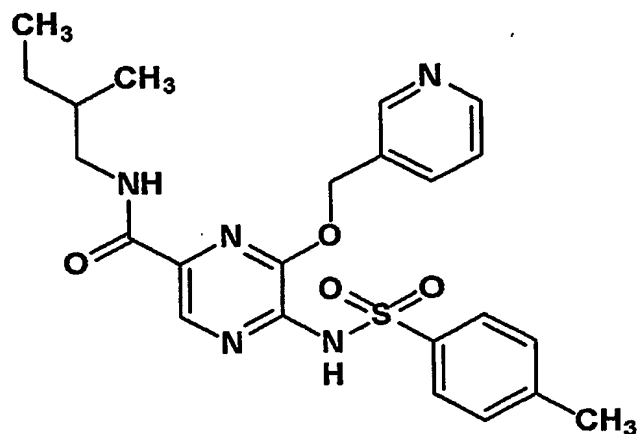
Massデータ: 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺.

【0801】

実施例18(52)

6-(2-メチルブチルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化604】



HPLC保持時間(分): 3.38;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

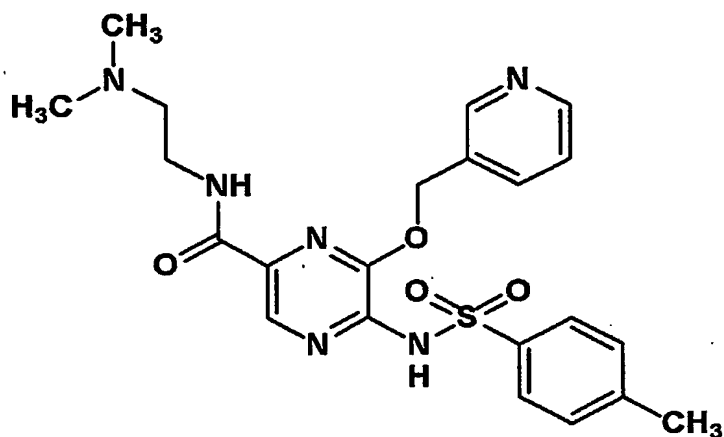
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

【0802】

実施例 18 (53)

6-(2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化605】



HPLC保持時間 (分) : 3.00 ;

Mass条件 : ESI. (Pos., 20 V) ;

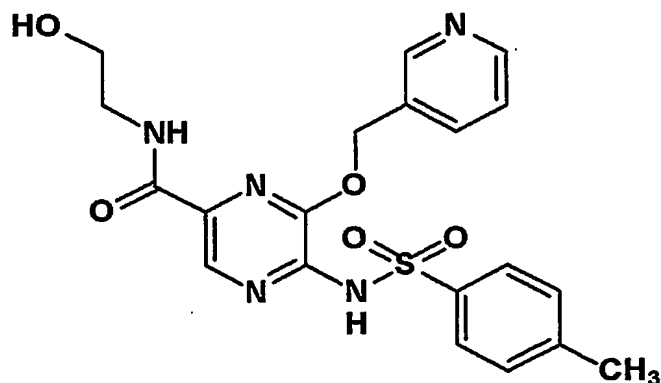
Massデータ : 941 (2M+H)⁺, 471 (M+H)⁺。

【0803】

実施例 18 (54)

6-(2-ヒドロキシエチル) アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化606】



HPLC保持時間 (分) : 3.07 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

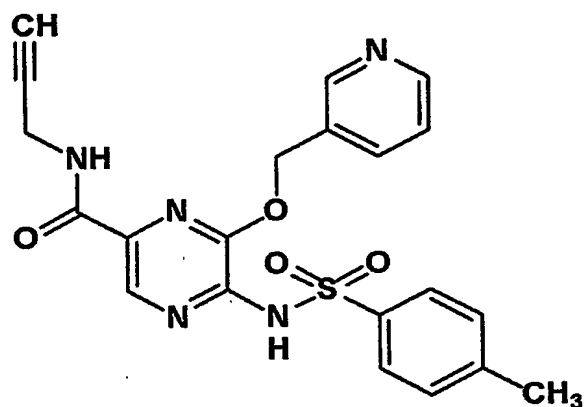
Massデータ : 887 (2M+H)⁺, 444 (M+H)⁺。

【0804】

実施例 18 (55)

6-(2-プロピニル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化607】



HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

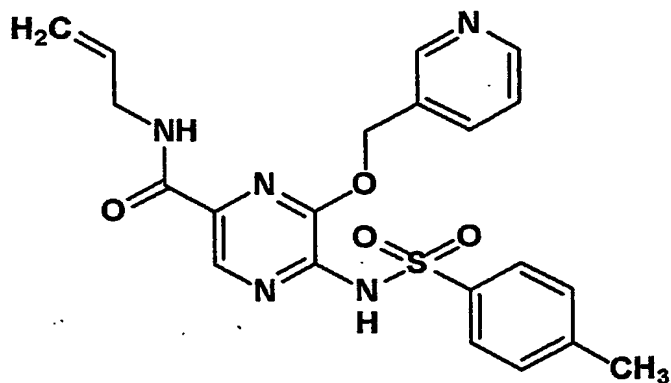
Massデータ : 875 (2M+H)⁺, 438 (M+H)⁺。

【0805】

実施例 18 (56)

6-(2-プロペニル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化608】



HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

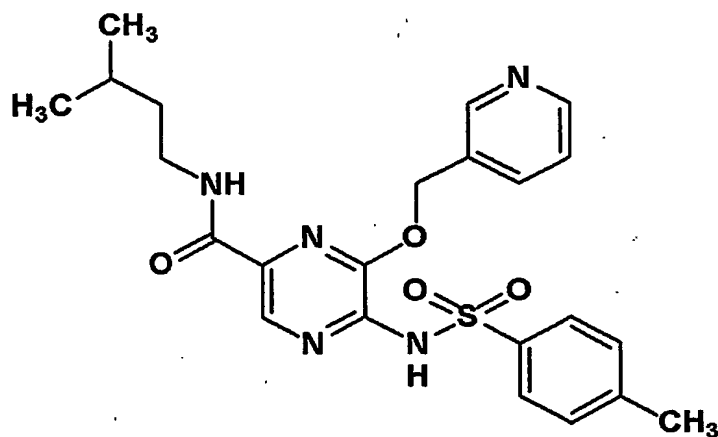
Massデータ : 879 (2M+H)⁺, 440 (M+H)⁺.

【0806】

実施例18 (57)

6-(3-メチルブチル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化609】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

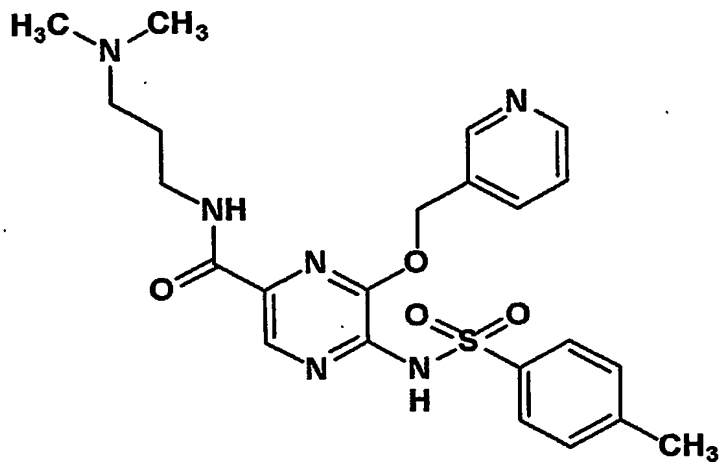
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺.

【0807】

実施例18 (58)

6-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化610】



HPLC保持時間(分) : 3.01 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

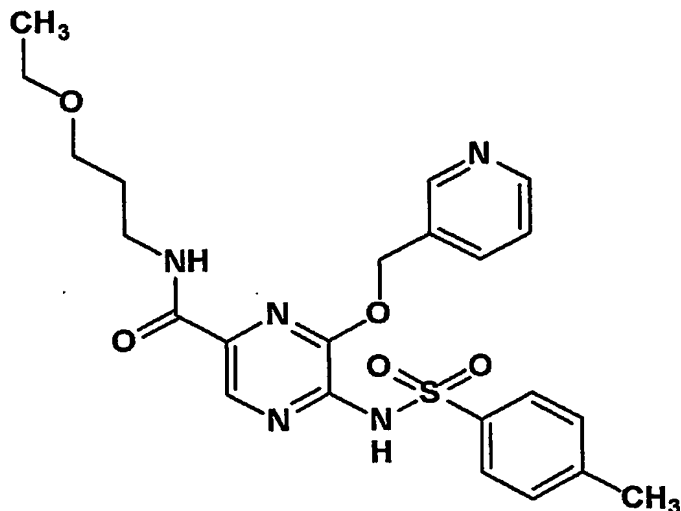
Massデータ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺.

【0808】

実施例18(59)

6-(3-エトキシプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化611】



HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

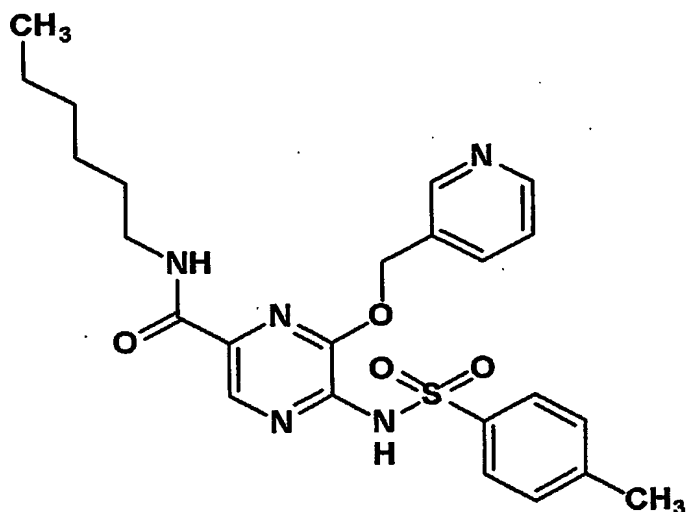
Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

【0809】

実施例 18 (60)

6-ヘキシルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-
-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化612】



HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

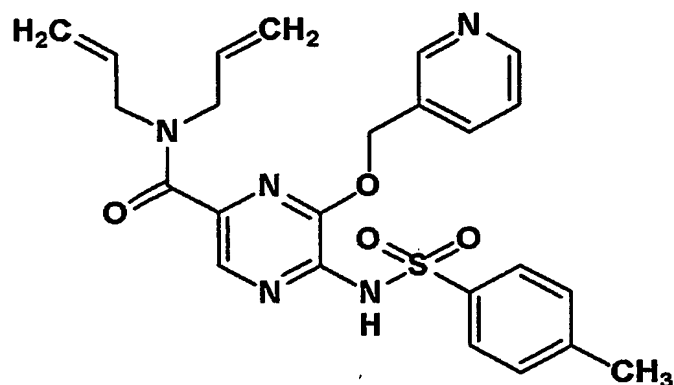
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

【0810】

実施例 18 (61)

6-(N,N-ビス(2-プロペニル)アミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 6 1 3】



HPLC保持時間 (分) : 3.35 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

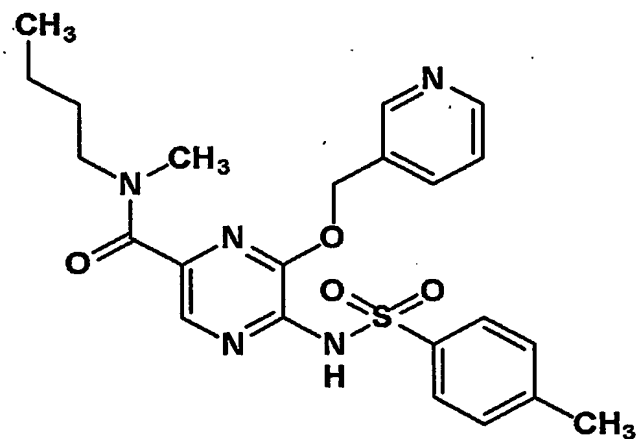
Massデータ : 959 (2M+H)⁺, 480 (M+H)⁺.

【 0 8 1 1】

実施例 1 8 (6 2)

6 - (N - メチル - N - プチルアミノ) カルボニル - 2 - ((ピリジン - 3 - イ
ル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフエニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 6 1 4】



HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

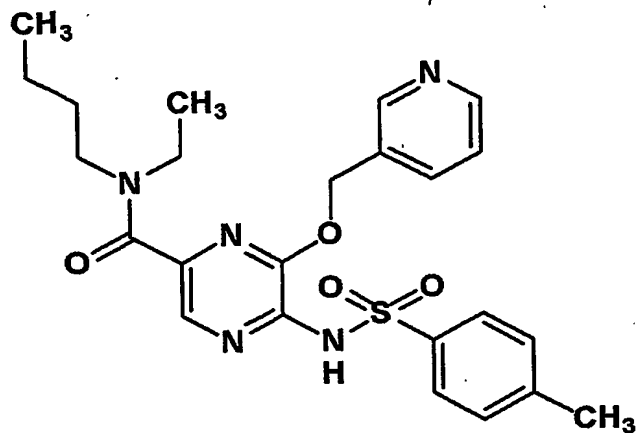
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺.

【 0 8 1 2】

実施例 1 8 (6 3)

6-(N-エチル-N-ブチルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化615】



HPLC保持時間(分): 3.42;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

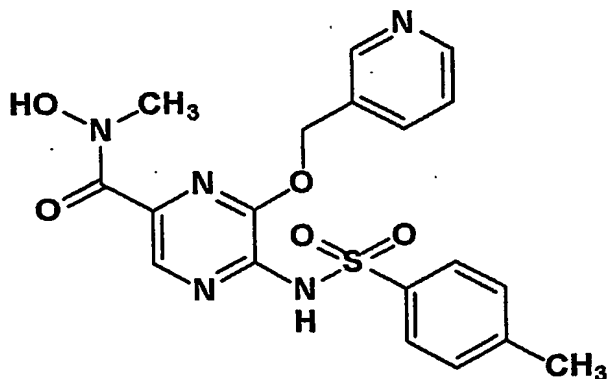
Massデータ: 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺.

【0813】

実施例18(64)

6-(N-メチル-N-ヒドロキシアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化616】



HPLC保持時間(分): 3.11;

Mass条件: ESI (Pos., 20 V);

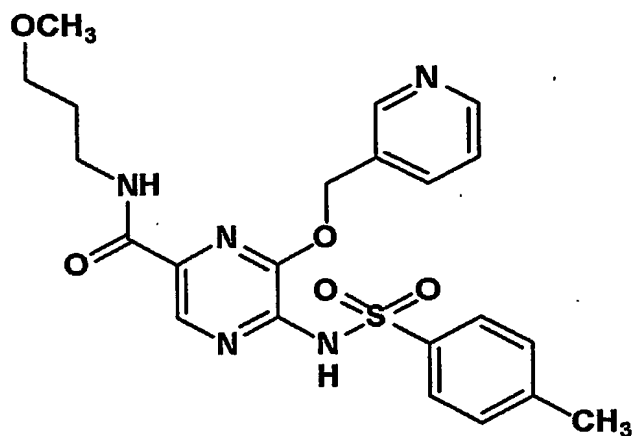
Massデータ : 859 (2M+H)⁺, 430 (M+H)⁺。

【0814】

実施例18(65)

6-(3-メトキシプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化617】



HPLC保持時間(分) : 3.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

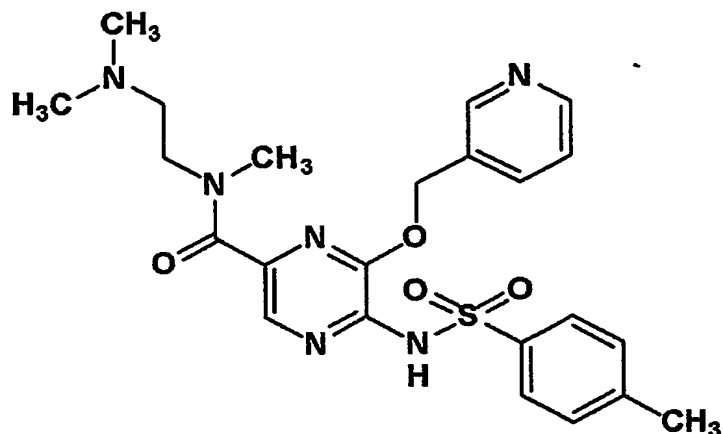
Massデータ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

【0815】

実施例18(66)

6-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 618】



HPLC保持時間 (分) : 3.00 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

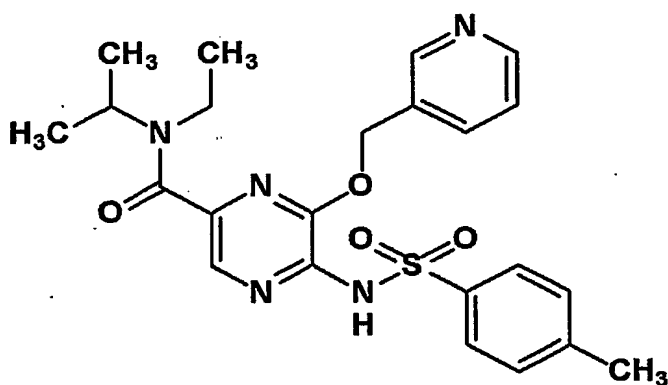
Massデータ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺.

【0816】

実施例 18 (67)

6 - (N-エチル-N-(1-メチルエチル)アミノ)カルボニル-2-(ピ
リジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミ
ノ)ピラジン

【化 619】



HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

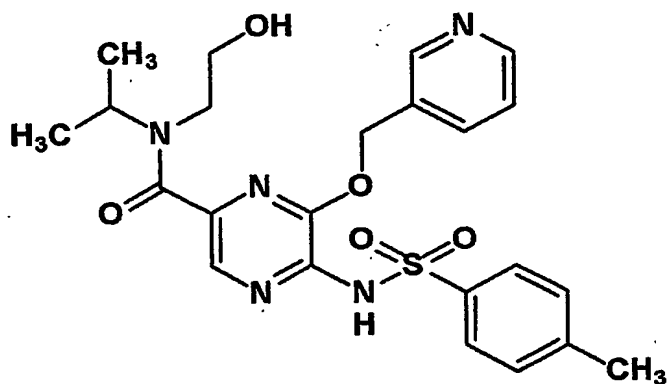
Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺.

【0817】

実施例 18 (68)

6-(N-(1-ヒドロキシエチル)-N-(1-メチルエチル)アミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 620】



HPLC保持時間(分) : 3.05 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

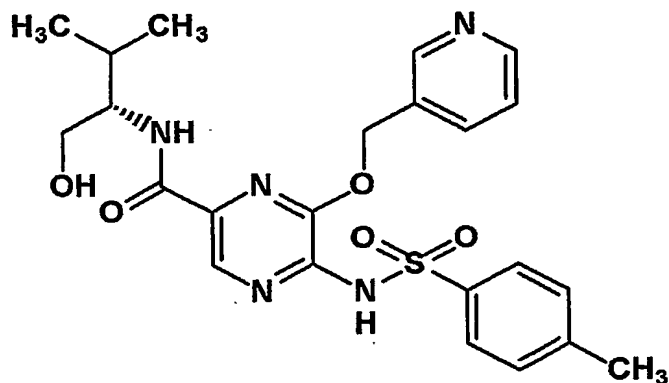
Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺.

【0818】

実施例 18 (69)

6-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 621】



HPLC保持時間(分) : 3.20 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

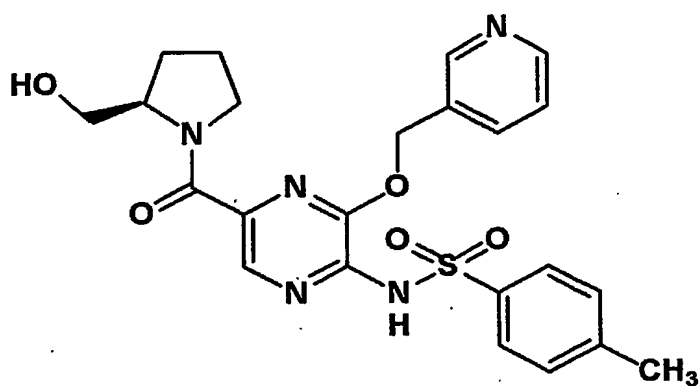
Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

【0819】

実施例18(70)

6-((2R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化622】



HPLC保持時間(分) : 3.12 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

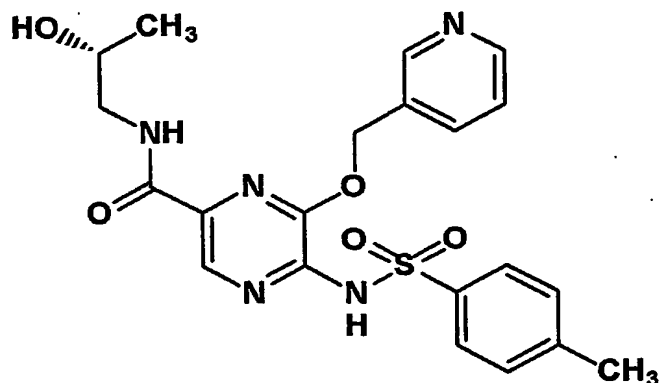
Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

【0820】

実施例18(71)

6-((2R)-2-ヒドロキシプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 6 2 3】



HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

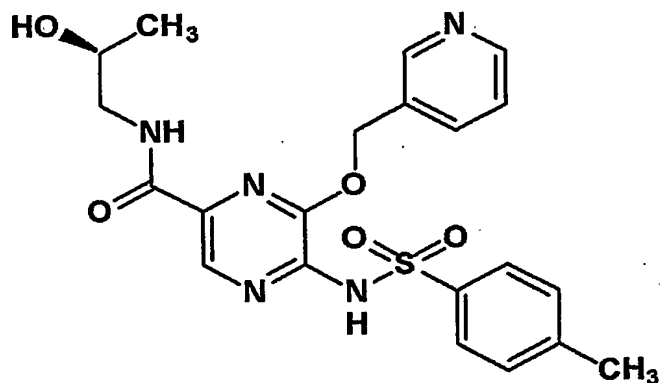
Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

【0 8 2 1】

実施例 18 (72)

6-((2S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 6 2 4】



HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

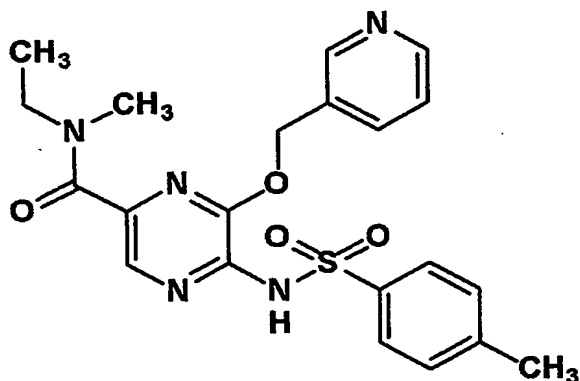
Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

【0 8 2 2】

実施例 18 (73)

6- (N-エチル-N-メチルアミノ) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 6 2 5】



HPLC保持時間 (分) : 3.18 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

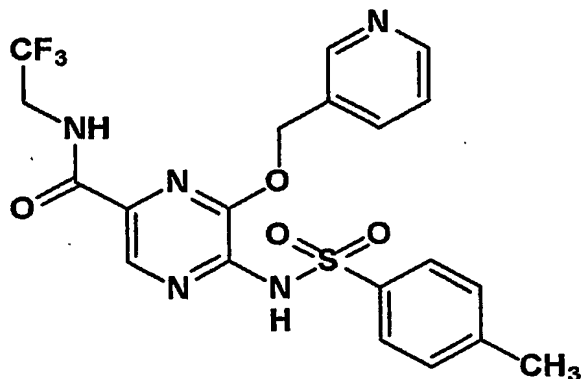
Massデータ : 883 (2M+H)⁺, 442 (M+H)⁺。

【 0 8 2 3 】

実施例 1 8 (7 4)

6- (2, 2, 2, トリフルオロエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 6 2 6】



HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

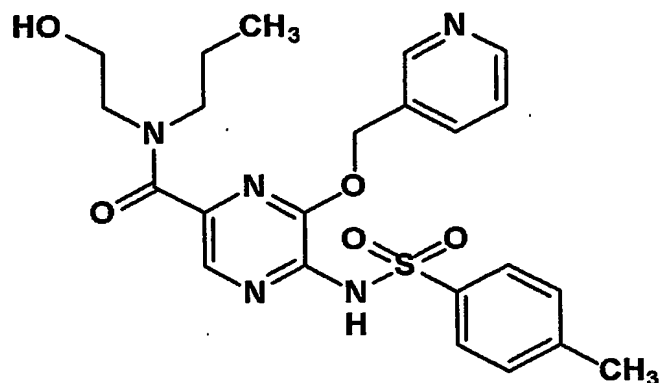
Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

【0824】

実施例 18 (75)

6-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-プロピルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化627】



HPLC保持時間(分) : 3.05 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

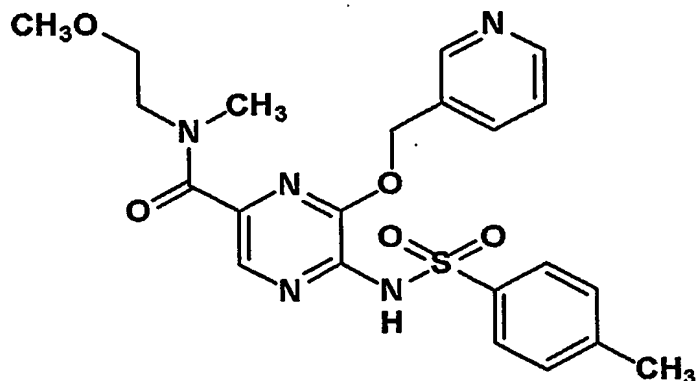
Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

【0825】

実施例 18 (76)

6-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化628】



HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

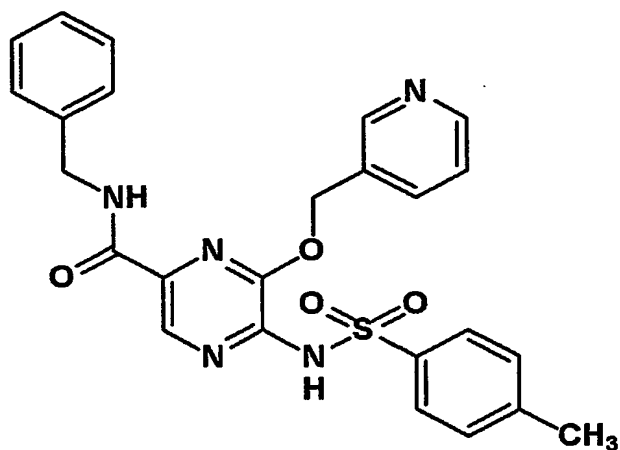
【0826】

実施例 18 (77)

6-ベンジルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)

-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化629】



HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

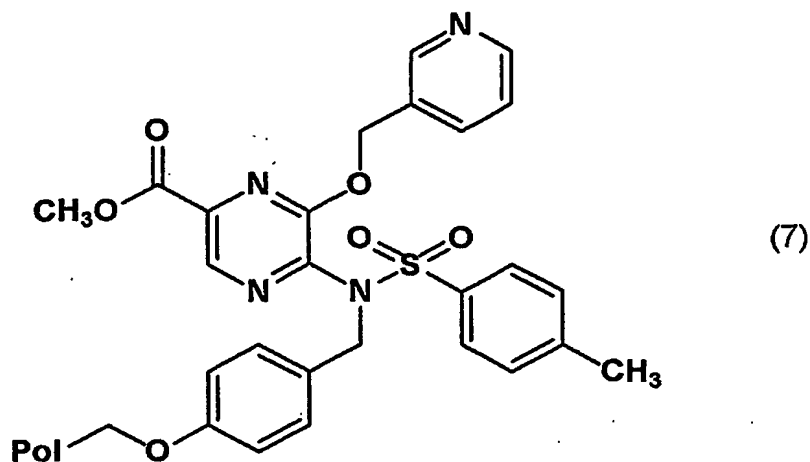
Massデータ : 979 (2M+H)⁺, 490 (M+H)⁺ ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.60-11.20 (br, 1H), 9.10 (t, J=6.3Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (dt, J=6.9, 1.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45-7.08 (m, 8H), 5.61 (s, 2H), 4.48 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0827】

参考例 14

【化 630】



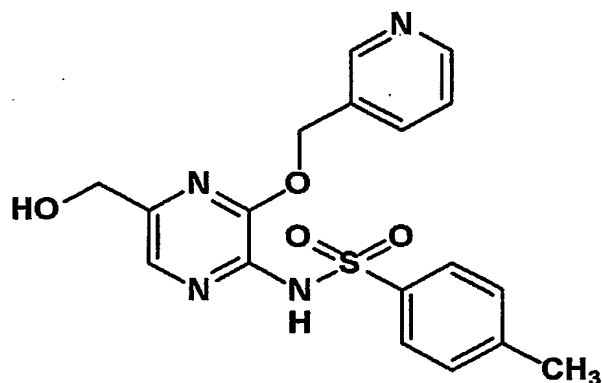
2-(トリメチルシリル)エタノールの代わりにメタノールを用いて参考例13と同様の操作をし、化合物(7)を得た。

【0828】

実施例19

6-ヒドロキシメチル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 631】



参考例14で製造した化合物(7)(400mg)を2M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液(2ml)に室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をメタノール(3ml)で5回、テトラヒドロフラン(3ml)で5回、1,2-ジクロロエタン(3ml)で5回順次洗浄した後、実施例14と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物(41mg)を得た。

HPLC保持時間 (分) : 3.07 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

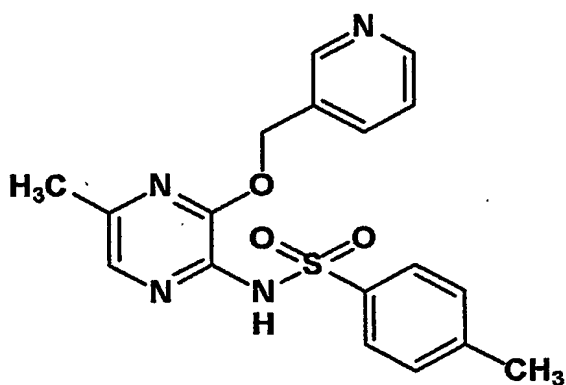
Massデータ : 773 (2M+H)⁺, 387 (M+H)⁺.

【0829】

実施例 20

6-メチル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化632】



参考例 12で製造した化合物 (5) (300mg) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニッケル (II) (109mg) を室温で加えた。反応混合物を 0℃ に冷却し、0.9 3M 臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.11 ml) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をメタノール (5 ml) で 5 回、テトラヒドロフラン (5 ml) で 5 回、1, 2-ジクロロエタン (3 ml) で 5 回順次洗浄した後、実施例 14 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (100mg) を得た。

NMR (D₂O / CD₃CN=55 : 45) : δ 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (dd, J=7.5, 5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

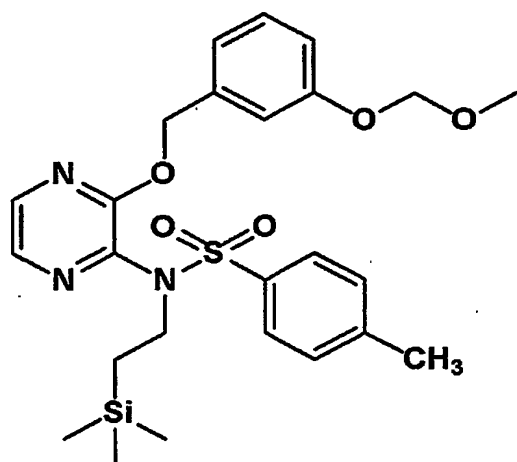
Massデータ : 741 (2M+H)⁺, 371 (M+H)⁺。

【0830】

参考例 15

2-((3-(メトキシメチルオキシ)フェニル)メチルオキシ)-3-(N-(4-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエチル)アミノ)ピラジン

【化633】



実施例 3 (4) で製造した化合物 (1.3 g) を用いて参考例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (843 mg) を得た。

【0831】

TLC : R_f 0.75 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

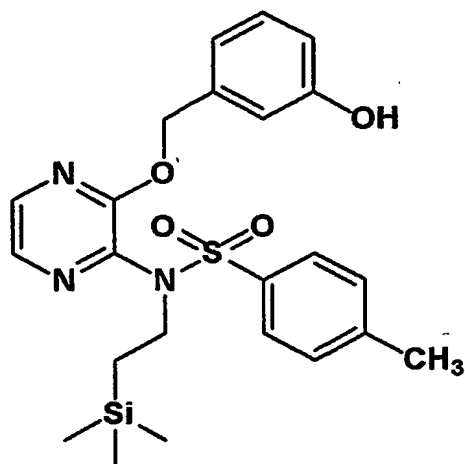
NMR (d₆-DMSO) : δ 8.25 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.50-0.43 (m, 2H), -0.14 (s, 9H)。

【0832】

参考例 16

2-((3-ヒドロキシフェニル)メチルオキシ)-3-(N-(4-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエチル)アミノ)ピラジン

【化 634】



参考例 15 で製造した化合物 (820mg) を酢酸 (5.5ml) に溶液に、水 (5.5ml) を加えた。反応混合物を 90℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (756mg) を得た。

【0833】

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

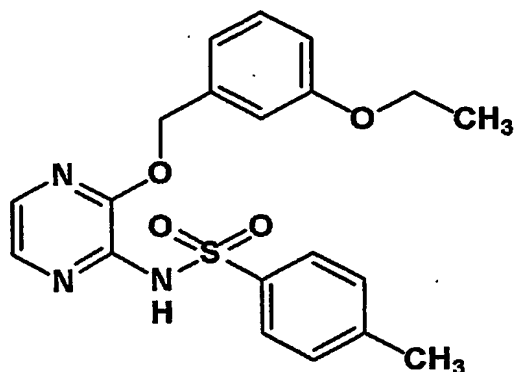
NMR (CDCl₃) : δ 8.25 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.50-0.40 (m, 2H), -0.14 (s, 9H)。

【0834】

実施例 21

2 - ((3 - エトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 635】



参考例 16 で製造した化合物 (30mg) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に、0℃でエタノール (0.011ml)、ポリマーサポート・トリフェニルホスフィン (1.34mmol/g、143mg)、40%アゾジカルボン酸・ジエチルエステルのトルエン溶液 (0.087ml) を順次加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られた樹脂をテトラヒドロフラン (1ml) で洗浄した。ろ液および洗浄液を混合した。混合液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (1ml) を加えた後、クロロホルム (3ml) で 2 回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣 (23mg) のテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液に、1.0M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.106ml) を加えた。反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水 (1.5ml) を加えた後、クロロホルム (3ml) で 2 回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (17mg) を得た。

【0835】

TLC: Rf 0.73 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (D_2O / $CD_3CN=40 : 60$, 50℃) : δ 7.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.23 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.99 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 799 (2M+H)⁺, 400 (M+H)⁺。

【0836】

実施例 21 (1) ~ 21 (7)

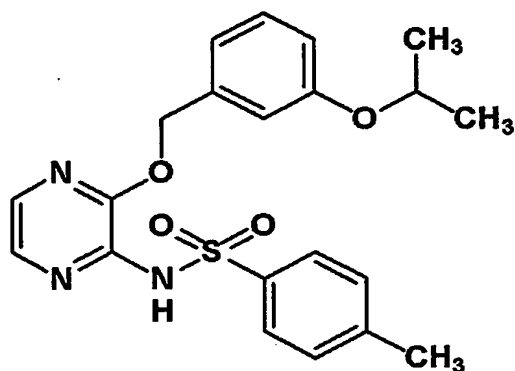
エタノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 21 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

【0837】

実施例 21 (1)

2 - ((3 - (1 - メチルエトキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 636】



HPLC保持時間 (分) : 4.45 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

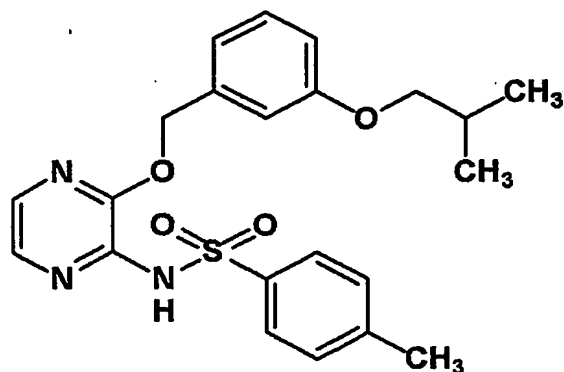
Massデータ : 827 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

【0838】

実施例 21 (2)

2 - ((3 - (2 - メチルプロピルオキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 637】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

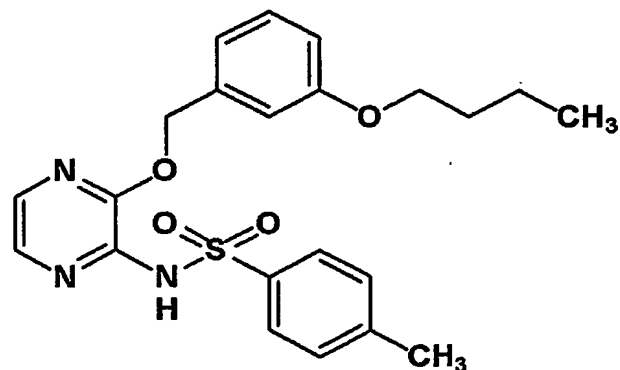
Massデータ : 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

【0839】

実施例 21 (3)

2 - ((3 - ブチルオキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
ルスルホニルアミノ) ピラジン

【化 638】



HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Massデータ : 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

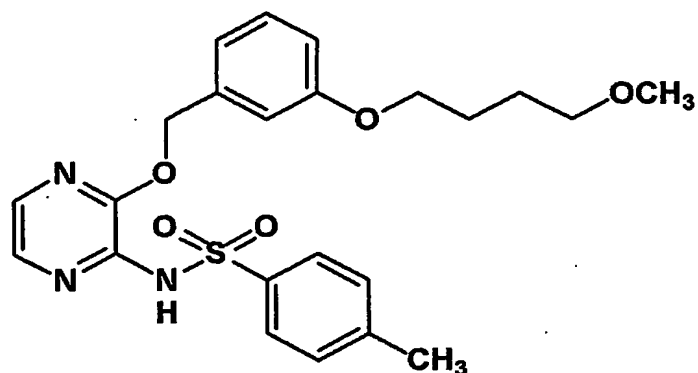
【0840】

実施例 21 (4)

2 - ((3 - (4 - メトキシブチルオキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3 - (

4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化639】



HPLC保持時間(分) : 4.10 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

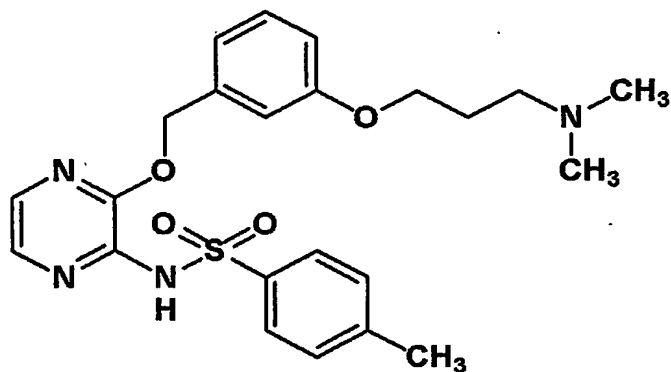
Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺.

【0841】

実施例21(5)

2-((3-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)フェニル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化640】



HPLC保持時間(分) : 3.42 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

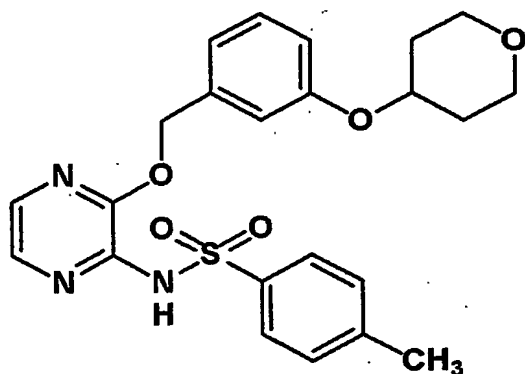
Massデータ : 457 (M+H)⁺.

【0842】

実施例21(6)

2-((3-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化641】



HPLC保持時間(分) : 3.95 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

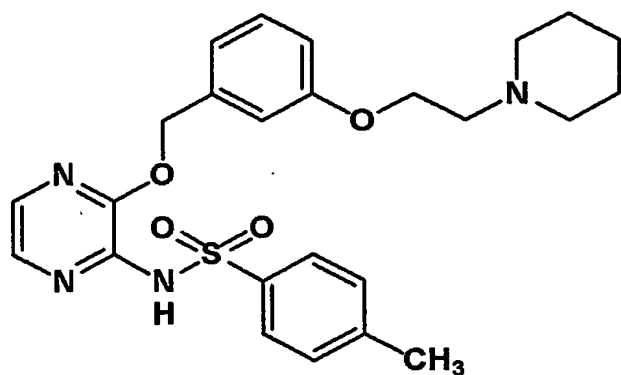
Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

【0843】

実施例 21 (7)

2-((3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化642】



HPLC保持時間(分) : 3.47 ;

Mass条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

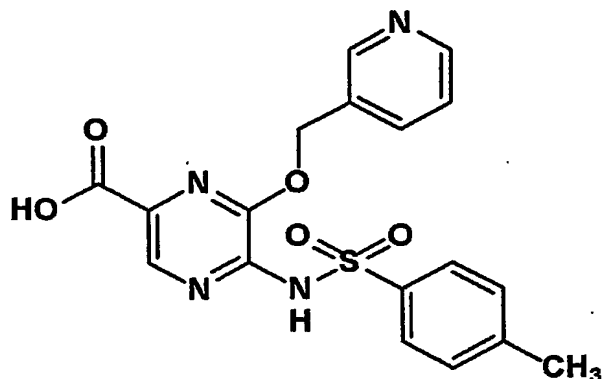
Massデータ : 483 (M+H)⁺。

【0844】

実施例 2 2

6-カルボキシ-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 6 4 3】



参考例 1 3 で製造した化合物 (6) (110mg) を 1M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) に加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (3 ml) で 5 回、1, 2-ジクロロエタン (3 ml) で 5 回洗浄した。得られた樹脂を実施例 1 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (25mg) を得た。

【0 8 4 5】

TLC: R_f 0.37 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9: 1: 0.5) ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.14 ;

Mass 条件: ESI (Pos., 20 V) ;

Mass データ: 801 (2M+H)⁺, 401 (M+H)⁺ ;

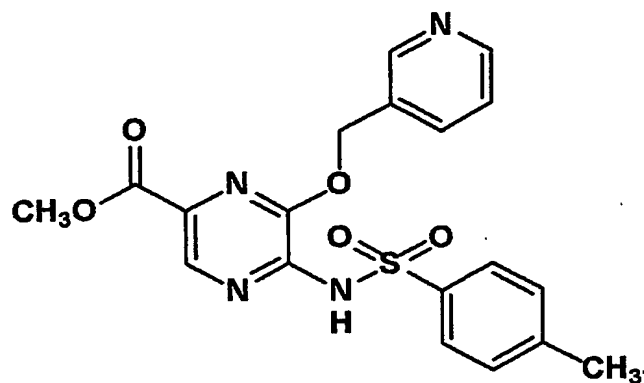
NMR (d₆-DMSO): δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.38 (dd, J=7.5, 4.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。

【0 8 4 6】

実施例 2 3

6-メトキシカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

【化 6 4 4】



参考例 14 (7) で製造した化合物を用いて、50%トリフルオロ酢酸の 1, 2-ジクロロエタン溶液の代わりに 25%トリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液を用いて、実施例 14 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (120 mg) を得た。

【0 8 4 7】

TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.5) ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.23 ;

Mass 条件 : ESI (Pos., 20 V) ;

Mass データ : 829 (2M+H)⁺, 415 (M+H)⁺ ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.71 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.62 (dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (dt, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

【0 8 4 8】

【製剤例】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ 6-ブロモ-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン -----5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) -----0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) -----0.1 g

・微結晶セルロース

-----4.7 g

【0849】

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

-----2.0 g

・マンニトール

-----20 g

・蒸留水

-----500 ml

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Pyrazine derivatives

<130> ONP4239

<141> 2002.07.10

<160> 2

<210> 1

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer hCCR4XbaI-F1

<400> 1

ctagtctaga gacctgcctt gaggagcctg tagag 35

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer hCCR4XbaI-R1

<400> 2

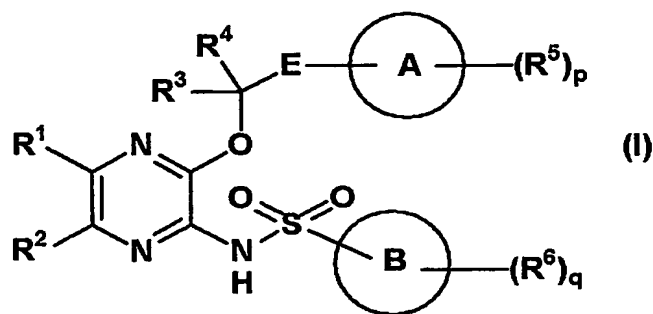
ctagtctaga gttcattgac tctgcatttc accat 35

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I) で示されるピラジン誘導体、それらの非毒性塩またはそれらを有効成分として含有する薬剤（式中の記号は明細書中に記載の通り）。

【化 1】



【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、CCR4 アンタゴニスト作用を有するので、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎（蕁麻疹を含む）、接触皮膚炎、アレルギー（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、脾炎、慢性関節リウマチ等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-200879
受付番号	50201008188
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 7月16日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000185983
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
【氏名又は名称】	小野薬品工業株式会社

【代理人】

申請人	
【識別番号】	100081086
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第2ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	大家 邦久

【代理人】

【識別番号】	100117732
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第二ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】	100121050
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第2ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	林 篤史

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
氏 名 小野薬品工業株式会社